Vergleichende Stoffwechseluntersuchungen an diabetischen Ratten mit und ohne Insulinzusatz, sowie gesunden Ratten mit Insulinzusatz, durchgeführt an der perfundierten Hinterbeinmuskulatur

Hermann Riederer

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0046

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

AUS DER MED. KLINIK INNENSTADT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. E. Buchborn

Vergleichende Stoffwechseluntersuchungen an diabetischen Ratten mit und ohne Insulinzusatz, sowie gesunden Ratten mit Insulinzusatz, durchgeführt an der perfundierten Hinterbeinmuskulatur

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hermann Riederer
aus
Ergoldsbach

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. P. Dieterle
Mitberichterstatter:	Prof. E. Buchborn
Dekan:	Prof. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. November 1979

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	1
2	METHODEN	3
2.1	Präparation der Ratte mit graphischer Darstellung	3
2.2	Vorversuche zur Festlegung technischer Parameter	6
2.2.1	Druck	6
2.2.2	Flow	6
2.2.3	Temperatur	7
2.2.4	pH	7
2.2.5	Blutgase	7
2.3	Methodik zur Erzeugung einer diabetischen Stoffwechsellage	8
2.4	Perfusionsmedium	9
2.5	Durchführung der Perfusion mit Abbildung der Perfusionskammer	10
2.6	Bestimmungsmethoden	12
2.6.1	Kohlenhydratstoffwechsel	12
2.6.1.1	Glucose	12
2.6.1.2	Lactat	13
2.6.2	Fettstoffwechsel	13
2.6.2.1	Glycerin	13
2.6.2.2	NFS	14
2.7	Berechnung und statistische Methoden	15
2.7.1	Berechnung in %	15
2.7.2	Statistische Methoden	15
2.7.2.1	Wilcoxon-Rangfolgetest	15
2.7.2.2	Regressionsrechnung	15
3	ERGEBNISSE: Tabellen, graphische Darstellungen	17
3.1	Normaltiere (Kontrollkollektiv)	17
3.1.1	Arterielle und venöse pH-Werte	17
3.1.2	Technische Parameter: Druck, Fluß, Gewicht	18
3.1.3	Graphische Darstellung von Druck, Fluß und pH	19

		Seite
3.1.4	Glucoseabnahme während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung	20
3.1.5	Lactatproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung	21
3.1.6	Glycerinproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung	22
3.1.7	NFS-Produktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung	23
3.2	Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz	24
3.2.1	Arterielle und venöse pH-Werte	24
3.2.2	Technische Parameter: Druck, Fluß, Gewicht	25
3.2.3	Graphische Darstellung von Druck, Fluß und pH	26
3.2.4	Glucoseabnahme während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung	27
3.2.5	Lactatproduktion während 45-minütiger Perfusion mit porzentualer Berechnung	28
3.2.6	Glycerinproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung	29
3.2.7	NFS-Produktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung	30
3.3	Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz	31
3.3.1	Arterielle und venöse pH-Werte	31
3.3.2	Technische Parameter: Druck, Fluß, Gewicht	32
3.3.3	Graphische Darstellung von Druck, Fluß und pH	33
3.3.4	Glucoseabnahme während 45-minütiger Perfusion mit porzentualer Berechnung	34
3.3.5	Lactatproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung	35
3.3.6	Glycerinproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung	36
3.3.7	NFS-Produktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung	37
3.4	Graphische Darstellungen der im Perfusionsmedium gemessenen Werte von Glucose, Lactat, Glycerin und NFS aller drei Kollektive (min 0 - min 45)	38
3.5	Statistische Ergebnisse	40
3.5.1	Ergebnisse des Wilcoxon-Rangfolgetest	40
3.5.2	Berechnung der linearen Regression für Glucose, Lactat, Glycerin und NFS bei allen drei Kollektiven (min 15 - min 45)	46
3.5.3	Vergleich der Regressionsgeraden mit graphischen Darstellungen	50

		Seite
4	DISKUSSION	53
4.1	Allgemeine Gesichtspunkte	53
4.2	Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel	55
5	ZUSAMMENFASSUNG	60
6	LITERATURVERZEICHNIS	62
7	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	69

1 EINLEITUNG

Die Hauptenergieträger für die ruhende wie für die arbeitende Muskulatur sind Glucose und die freien Fettsäuren (NFS), die in Form von Glycogen und Triglyceriden intramuskulär gespeichert sind. Sind die intramuskulären Energiedepots, z.B. nach muskulärer Arbeit erschöpft, tritt die Substratbereitstellung aus extramuskulären Energiequellen - hauptsächlich Leber- und Fettgewebe - in den Vordergrund der Energiebereitstellung.

Die Mechanismen der Substrateinschleusung in die Muskulatur sind nur teilweise geklärt. Die Anwesenheit von Insulin ist für den Glucoseeinstrom in das periphere Gewebe unerläßlich. Unter körperlicher Belastung sinkt der Insulinbedarf des peripheren Gewebes trotz Mehrbedarf an Substrat, die pankreatische Insulinsekretion nimmt ab, so daß man annehmen kann, daß auch lokale Steuerungsmechanismen den Glucoseeinstrom in das periphere Gewebe beeinflussen. Belegt wird dies durch die klinische Erfahrung, daß körperliche Belastung zu einer Stabilisierung der Glucosehomöostase beim Diabetiker führt, so daß eventuell sogar eine Reduzierung der sonst erforderlichen Insulindosis notwendig werden kann.

Ungeklärt ist bis heute, wieweit kontrainsulinär wirkende Hormone - Katecholamine, Wachstumshormon, Cortisol, Schilddrüsenhormone - eine direkte Beeinflussung der Substrateinschleusung oder des Substratumsatzes intramuskulär bewirken. Auffallend ist die klinische Beobachtung, daß z.B. bei hyperthyreoten Patienten ein vorher subklinischer Diabetes mellitus manifest werden kann, oder daß bei vor der Erkrankung bestehender ausgewogener Glucosehomöostase eine diabetische Stoffwechsellage beobachtet werden kann. Wieweit es sich hierbei nur um eine Stimulation der Glucogenese und/oder Glycogenolyse in der Leber bzw. Stimulation der Lipolyse im Fettgewebe durch die Anwesenheit der Schilddrüsenhormone handelt, oder ob hier auch eine direkte Beeinflussung der Substrateinschleusung/Substratverwertung intramuskulär vorliegt, ist bisher weitgehend unklar.

Die Substratbereitstellung und die Substrateinschleusung in die ruhende und in die arbeitende Muskulatur ist ein komplexes Geschehen, in das viele Faktoren regulierend eingreifen. Das sind zum einen die Energiespeicher, die abhängig sind vom Ernährungszustand, Trainingszustand und Hormonhaushalt, zum anderen das Kreislaufsystem und der adaequate Gasaustausch sowie das ZNS als Koordinationssystem.

Solche komplexen Regulationsvorgänge mit der Endstrecke der Substrateinschleusung und -verwertung im peripheren Gewebe sind am gesamten Organismus nur schwer durchschaubar. Aus diesem Grunde wurde die vorliegende Arbeit am Modell des perfundierten Hinterbeins der Ratte durchgeführt.

Das ZNS wurde durchtrennt, Kreislauf und Lunge durch künstliche Systeme ersetzt, als Energiequelle diente die konstante Substratzufuhr im vorgegebenen Perfusat. Untersuchungsorgan war das periphere Gewebe in seiner Antwort auf die frei wählbaren Variablen, in diesem Fall die unterschiedlichen Hormone.

Untersucht wurde der Muskelstoffwechsel unter Ruhebedingungen am Normaltier (Kontrollgruppe) mit Insulin im Perfusat sowie am diabetischen Tier mit und ohne Insulinzusatz im Perfusat. Ziel der Untersuchung war es, eine direkte Beeinflussung bei unterschiedlichem Hormonhaushalt der Substrateinschleusung/-verwertung des peripheren Gewebes unter Ausschaltung von Leber, Pankreas und Fettgewebe zu erkennen, um mögliche Rückschlüsse im Zusammenwirken der verschiedenen Hormone am peripheren Gewebe zu ziehen.

2 METHODEN

Der Muskelstoffwechsel in vivo, sowie am Modell des perfundierten Hinterbeines der Ratte ist bereits Gegenstand mehrerer vergleichender Untersuchungen gewesen (3,27,42,47,50). N.C. RUDERMANN et al. (47) erarbeiteten, um die perfundierte Muskulatur unter physiologischen Bedingungen untersuchen zu können, Kriterien, die unseren Untersuchungen zu Grunde gelegt wurden:

a) bei makroskopischer Betrachtung sollten keine Oedeme sichtbar werden;
b) die 'flow-rate' sollte nicht unter 6 ml/min liegen;
c) die Perfusionsdauer sollte auf eine Stunde beschränkt werden;
d) die Lactatproduktion der perfundierten Muskulatur (30 g) sollte nicht über 4 mmol (min) betragen;
e) der Hämoglobingehalt des Perfusionsmediums sollte nicht unter 8 g% liegen.

Bei Einhaltungen dieser Bedingungen lassen sich licht- und elektronenmikroskopisch keine Veränderungen der Zelle oder der Zellorganellen nachweisen, noch findet sich ein Abfall der intrazellulären energiereichen Phosphate - ATP und CP. Bei unseren Untersuchungen wurde deshalb sorgfältigst auf die Einhaltung dieser Kriterien geachtet. Zusätzliche lichtmikroskopische oder elektronenoptische Untersuchungen sowie Messungen der intrazellulären energiereichen Phosphate wurden nicht durchgeführt.

Perfusionsmaschine und Präparationstechnik haben wir weitgehend übernommen (17,47). Es wurde rezirkuliert, d.h. wir perfundierten am geschlossenen System.

2.1 Präparation der Ratte mit graphischer Darstellung

Alle Untersuchungen wurden an 180 - 240 g schweren männlichen Wister-Ratten (Stamm BR - 46 - Wistar II, Brünyer, Bokel, BRD) durchgeführt.

Die Tiere hatten freien Zugang zu Altromin und Wasser bis zum

Zeitpunkt der Untersuchung. Zunächst wurden die Tiere mit Äther betäubt, anschließend mit Pentobarbital-Na (Nembutal^{R}) 100 mg/kg intraperitoneal narkotisiert. Um eine intravasale Blutgerinnung zu verhindern und eine maximale Weitstellung der Gefäße zu erreichen, wurden 50 I.E./kg Heparin (Liquemin^{R}) und 1 mg/kg Phentolamin (Regitin^{R}) in die Zungenvenen gespritzt. Nach N.C. RUDERMANN (47) übt Phentolamin keine Effekte auf den Kohlenhydratstoffwechsel aus. Anschließend wurde die Einstichstelle mit dem Thermokauter verschlossen. Um Substratverlust durch Puffer bzw. Lymphaustritt an den Schnittflächen des Skalpells zu vermeiden, wurde für den größten Teil der Präparation ein Thermokauter benutzt. Die Präparation wurde auf einem metallenen Operationstisch durchgeführt, der durch ein Thermostat auf 37°Celsius konstant gehalten wurde. Die Extremitäten und der Schwanz der Tiere konnten durch verstellbare Metallklammern in jeder beliebigen Stellung fixiert werden. Die Tiere wurden im großen und kleinen Becken total eviscériert, nachdem sämtliche große Seitengefäße unterbunden waren. Anschließend wurden Polyäthylenkatheter in die unterbundene aorta abdominalis und die vena cava inferior eingeführt (47) (siehe Abb. 1). Davor wurden die präaortalen Lymphknoten und Lymphgefäße zur Vermeidung eines Substratverlustes über den Lymphweg aus den unteren Extremitäten aufgesucht und hitzekoaguliert. Zur Verhinderung von Gefäßkonstriktionen des perfundierten Gewebes wurden die sympathischen Ganglien auf die gleiche Weise entfernt. Um eventuell auftretende zentrale Einflüsse auf die Extremitätenmuskulatur ausschließen zu können, wurde das Rückenmark zwischen Th_{12} und L_1 mit einem Skalpell durchtrennt.

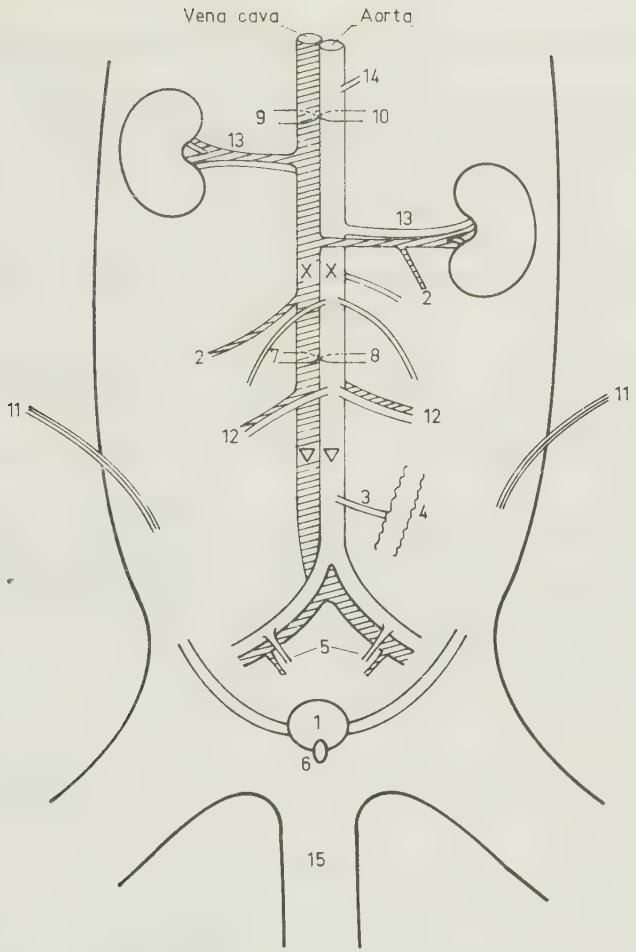


Abb. 1: Situs der Ratte mit den zu unterbindenden Gefäßen

1 Harnblase
2 art. u. ven. testicularis
3 a. mesenterica inf.
4 colon descendens
5 a. u. v. iliaca int.
6 Prostata
7 Ligatur des v. cava Katheters
8 Ligatur des Aortenkatheters
9/10 Ligaturen der v. cava u. aorta abd.
11 a. u. v. epigastricae inf.
12 Ileolumbalgefäße
13 a. u. v. renalis
14 truncus coeliacus
15 Schwanz

2.2 Vorversuche zur Festlegung technischer Parameter

Ziel der Vorversuche war es, physikalische Parameter bezüglich Druck, flow, pH, Blutgase zu standardisieren.

2.2.1 Druck

Der physiologische arterielle Druck der Ratte ist in der Literatur (47) mit 90 - 110 cm H_2O angegeben. Da druckabhängige Autoregulationsvorgänge perfundierter Gefäße bekannt sind und um steady state Bedingungen zu wahren, wurde in dem hier verwendeten Perfusionssystem der Druck über die gesamte Perfusionsdauer in diesem Bereich konstant gehalten (siehe Tab. 4, 14, 24, sowie Abb. 3, 4, 5).
Im arteriellen Schenkel (siehe Abb. 1) wurde kurz vor dem Eintritt in die Aorta ein L-Rohr (Durchm. 1 mm) angebracht, das in ein Glasröhrchen eingeschmolzen war, um zu jedem beliebigen Zeitpunkt den Druck ablösen zu können. Auf diese Weise wurde die gesamte Energie erfaßt.

$$E_{ges} = E_{Kin} \text{ plus } E_{hydrostat.}$$

Am 90° Winkel des L-Rohres wird die kinetische Energie in Hydrostatische Energie umgewandelt und addiert sich zum hydrostatischen Druck.

2.2.2 Flow

Unter Ruhebedingungen liegt die physiologische Flußrate bei Ratten im Bereich der hinteren Extremitäten bei 8 ml/min (47). Im verwendeten Perfusionsmodell wurde die Flußrate über die gesamte Perfusionsdauer bei gleichbleibendem Druck bei 15 ml/min konstant gehalten (siehe Tab. 4, 14, 24, sowie Abb. 3, 4, 5).
Dies geschah aus folgenden Gründen:

1. Über die gesamte Perfuisonszeit wurden steadystate Bedingungen gewahrt.
2. Eine optimale O_2-Versorgung des peripheren Muskelgewebes ist gewährleistet.

3. Nach N.C. RUDERMANN sollte die Flußrate nicht unter 6 ml/min liegen (47).
4. Nach Untersuchungen von KJEDAHL und KJELLMER (25) ändert sich unter steigenden Flußraten/min der interstitielle osmotische und Hydrostatische Druck nicht. Man kann folglich annehmen, daß bei Flußraten über der physiologischen Norm ein rascherer Abtransport anfallender Stoffwechselendprodukte stattfindet. Zudem beeinflussen höhere Flußraten den Substratumsatz nicht (3).

2.2.3 Temperatur

Physiologische Temperaturen von 37°Celsius wurden erzielt mittels

1. eines mit einem Thermostat verbundenen, abgedeckten Heizstrahlers in der Kammer (Siehe Abb. 2);
2. eines ebenfalls mit einem Thermostat verbundenen Operationstisches, der über Wasserschläuche beheizbar war;
3. einer Wärmeplatte, auf der in einem Wasserbad das Perfusionsmedium über die gesamte Perfusionsdauer exakt auf 37°C gehalten werden konnte.

2.2.4 pH-Werte

Der pH wurde mit einem pH-Metergerät "D/G/510" (technisch-wissenschaftliche Werkstätten, Weilheim) zu Beginn einer jeden Perfusion mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4 % (Fresenius, Bad Homburg) exakt auf 7,4 eingestellt (siehe Tab. 3, 13, 23).

2.2.5 Blutgase

30 Minuten vor der Perfusion wurde das Perfusionsgemisch mit Carbogen (95 % O_2, 5 % CO_2) begast.

Die CO_2- und O_2-Partialdrücke wurden anhand des Gascheck AUL kontrolliert, wobei die arterielle Sättigung zu jedem Zeitpunkt über 100 %, die venöse nicht unter 90 % lag (siehe Tab. 1, 2).

Tab. 1: Partial-Sauerstoffdruck (pO_2), partieller Kohlendioxiddruck (pCO_2) und Sauerstoffsättigung in Prozent (SO_2%) zum Zeitpunkt min 0 (Untersuchungsbeginn)

	pO_2 mm HG		pCO_2 mm HG		SO_2 %			
min	a	v	a	v	a	v	base	excess
0	378,0	-	36,5	-	100	-	- 3	
0	373,0	-	26,0	-	100	-		
0	365,0	-	26,1	-	100	-		
0	373,0	-	26,0	-	100	-		
0	371,0	-	29,0	-	100	-		
0	238,0	-	23,0	-	100	-		
$\bar{x}$	349,67		27,77		100		- 3	
SD	54,87		4,68					
SEM	22,40		1,91					

Tab. 2: Partial-Sauerstoffdruck (pO_2), partieller Kohlendioxiddruck (pCO_2) und Sauerstoffsättigung in Prozent (SO_2%) zum Zeitpunkt min 45 (Ende der Perfusion)

	pO_2 mm HG		pCO_2 mm HG		SO_2 %		base	excess
min	a	v	a	v	a	v		
45	253,0	153,5	27,0	-	100	98		
45	395,6	137,2	28,6	30,1	100	96		
45	425,0	123,0	27,3	27,1	100	94		
45	362,0	125,8	26,2	27,5	100	98	- 7,5	- 7,0
45	399,0	133,0	35,0	39,4	100	98	- 2,5	- 4,0
45	505,0	148,0	33,5	35,8	100	98	- 1,5	- 3,0
45	267,0	98,0	28,9	26,0	100	97	- 2,0	-10,0
45	425,0	123,0	27,3	27,1	100	97	- 3,5	- 5,5
45	431,0	100,2	28,0	26,7	100	94		
$\bar{x}$	384,73	126,86	29,09	29,96	100	96,67	- 3,4	- 5,9
SD	80,55	19,08	3,06	4,96		1,66	2,4	2,75
SEM	26,85	6,36	1,02	1,75		0,55	1,08	1,23

2.3 Methodik zur Erzeugung einer diabetischen Stoffwechsellage

4 Tage vor der Präparation wurden die Tiere diabetisch gemacht. Dazu wurde 105 mg/kg Körpergewicht Alloxan (Tetrahydrat), Fa. Merck, in physiologischer Kochsalzlösung in die Zungenvene gespritzt. Bereits nach 24 Stunden war Glucosurie und Ketonurie mittels Teststicks (Gluketur, Boehringer) nachweisbar.

2.4 Perfusionsmedium

Die Grundlage unseres Perfusionsmediums stellte ein Krebs-Ringerleit-Bicarbonat-Puffer (KRB-Puffer) nach WEINGES dar (53). Diesem Puffer setzten wir 4 g% Rinderalbumin Krist (Fa. Behring-Werke) zu. Als Sauerstoffträger setzten wir gewaschenes Humanerythrozyten-Konzentrat zu, das wir von der Blutbank bezogen.
Das Perfusat hatte folgende Zusammensetzung:

150	ml	KRB-Puffer
64,3	ml	gewaschenes Ery-Konzentrat
0,3	g	Glucose
6	g	Albumin
3	mg	Pyruvat-

Pyruvat wurde beigegeben, um im Perfusionsmedium einen physiologischen Lactat-Pyruvat-Quotienten von 5 - 10 zu bekommen (RUDERMANN 47). Der Hämatokrit betrug 30 %.

2.5 Durchführung der Perfusion mit Abbildung der Perfusionskammer

Nach Präparation der Tiere wurde der Perfusionsschlauch der Pumpe 2 (siehe Abb. 2) an den Aortenkatheter angeschlossen. Die Ischämiephase war sehr kurz. Zwischen Unterbindung der Aorta, Katheterisierung und Anschluß an die Perfusionsmaschine vergingen nicht mehr als 2-3 Minuten. Um eine oberflächliche Austrocknung der freipräparierten Hinterbeinmuskulatur zu verhindern, wurde das Tier mit einem in physiologischer Kochsalzlösung getränkten Tuch abgedeckt. Die ersten 50-60 ml der Perfusion wurden verworfen (wash-out-period) (Lit. 3,17,47).

Jetzt wurde die Rezirkulation durch Rückführung des venösen Katheters in das Perfusionsmedium begonnen, das durch einen Magnetrührer ständig gut durchgemischt wurde. Dieser Zeitpunkt wurde als Minute 0 gesetzt. Hier wurde eine arterielle Probeentnahme zur späteren Bestimmung der Stoffwechselparameter durchgeführt (siehe Tab. 3, 13, 23).

Die physikalischen Parameter wurden erstmals kontrolliert und protokolliert. Diese Messungen wurden in gleicher Weise nach 15, 30 und 45 min durchgeführt (siehe Tab. 4, 14, 24, sowie Abb. 3, 4, 5). Um den Eigenstoffwechsel der Erythrozyten zu unterbinden, wurde unmittelbar nach der jeweiligen Probeentnahme mit eisgekühlter Perchlorsäure enteiweißt:

- Für die Bestimmung der Glucose: 1 ml Perchlorsäure auf 0,33 N auf 0,1 ml Perfusat
- für die Bestimmung des Lactats: 1 ml Perchlorsäure auf 0,5 ml Perfusat.

Der Rest der einzelnen Proben wurde 15 min bei 3000 Upm zentrifugiert; der Überstand wurde zur späteren Bestimmung von Glycerin und freien Fettsäuren bei -20°C eingefroren.

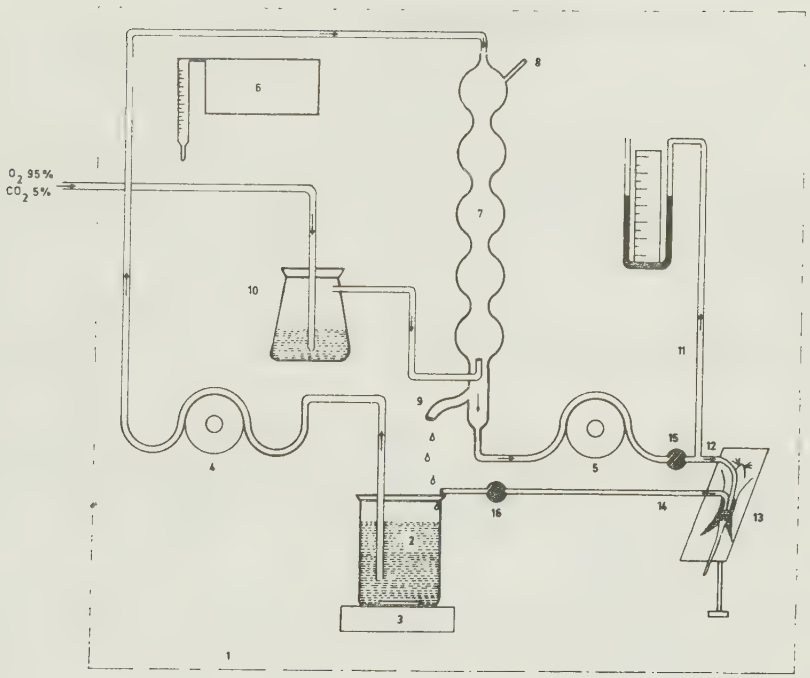


Abb. 2: Die Perfusionskammer

1 geschlossene Perfusionskammer
2 Perfusionsgemisch
3 Magnetrührer
4 Pumpe 1
5 Pumpe 2
6 Thermometer mit Thermostat
7 Glaslunge
8 Überdruckventil
9 Überlaufventil
10 Waschflasche
11 Steigrohr zur Druckmessung
12 art. Einlauf zum Versuchstier
13 OP-Tisch mit Versuchstier
14 Rücklaufrohr
15 Vorschaltfilter
16 Nachschaltfilter

2.6 Bestimmungsmethoden

2.6.1 Kohlenhydratstoffwechsel

2.6.1.1 Glucose

Glucose wurde enzymatisch mittels der Hexokinase / G6P-DH Reaktion bestimmt (49). Verwendet wurde dazu die Boehringer-Test-Combination Gluco-quant(R).

Testprinzip:

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{HK}} \text{Glucose - 6 - P} + \text{ADP}$$

$$\text{G-6-P} + \text{NADP} + \xrightarrow{\text{G-6-P-DH}} \text{Glucose-6-P} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

Der Zuwachs an NADPH wird photometrisch gemessen, da pro Mol oxydierter Glucose 1 Mol NADPH entsteht. Somit ist die Extinktionsänderung auf Grund der Zunahme an NADPH gleichzusetzen der Menge oxydierter Glucose. Die Berechnung erfolgte nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz.

Für die von uns gewählten Bedingungen erhält man bei einer Wellenlänge von 334 nm folgende vereinfachte Beziehung:

$$c \left[\text{mg/100 ml}\right] = (E_2 - E_1) \times 664.$$

Der Faktor 664 ergibt sich aus der Verdünnung und der Enteiweißung des eingesetzten Blutvolumens.
Dividiert man die Zahl durch die Mol-Gewichte der Glucose, so erhält man den für die Berechnung der Konzentration in mmol/l benötigten Faktor 36,9. In Vorversuchen wurde der VK zu 1,5% ermittelt.
Während unserer Untersuchungen wurden immer wieder stichprobenartig Richtigkeitskontrollen unserer Werte (für Glukose, Lactat, Glycerin) durchgeführt. Verwendet wurde das Precipath S (Boehringer Mannheim). Die gefundenen Werte lagen immer im angegebenen Kontrollbereich.

2.6.1.2 Lactat

Lactat wurde enzymatisch in Anlehnung an die von HOHORST (20) angegebene Methode mit Hilfe der Boehringer Test-Combination bestimmt. Die Lactatbestimmung beruht auf folgender Reaktion:

$$\text{Lactat} + \text{NAD} \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Pyruvat} + \text{NADH}$$

Mit dem Ablauf der Reaktion erhält man eine Zunahme an NADH. Da pro Mol Lactat ein Mol NADH ersteht, kann man aus der Zunahme von NADH die Konzentration des Lactats berechnen.

Nach einer Inkubationsdauer von 1 Stunde bei 25°C im Wasserbad wird die Extinktion der Probe und des Leerwertes gegen aqua dest. gemessen.

Für das von uns verwendete Verfahren gilt bei einer Meßstrahlung von 334 nm Wellenlänge folgende Beziehung:

$$c \text{ (mmol/l)} = 5{,}7475 \times \Delta E.$$

2.6.2 Fettstoffwechsel

2.6.2.1 Glycerin

Die quantitative enzymatische Bestimmung wurde von KREUTZ (26) angegeben.
Es handelt sich um drei hintereinander geschaltete Reaktionen:

1. $\text{Glycerin} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{GK}} \text{Glycerinphosphat} + \text{ADP}$
2. $\text{ADP} + \text{PEP} \xrightarrow{\text{PK}} \text{ATP} + \text{Pyruvat}$
3. $\text{Pyruvat} + \text{NADH} \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactat} + \text{NAD}.$

Die gemessene Extinktionsabnahme ($E_1 - E_2$) zeigt die verbrauchte NADH-Menge an, die der in der Probe befindlichen Glycerinmenge äquivalent ist.

Die Berechnung der Serumglycerinkonzentration erfolgte nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz:

$$c \text{ (mmol/l)} = \frac{\Delta E \times \text{Testvolumen}}{\varepsilon \times \text{Serummenge} \times \text{Schneidestärke der Küvetten}}$$

Das Testvolumen bestand aus:

2,30 ml Glycerinpuffer
0,20 ml DPNH-ATP-PEP-Lösung
0,20 ml Serum
0,03 ml LDH-PK-Lösung
0,02 ml Glycerokinase.

Daraus ergibt sich folgende Beziehung:

$$c\ (mmol/l) = \frac{\triangle E \times 2,75}{6,09 \times 0,2 \times 1}$$

$$c\ (mmol/l) = \triangle E \times 2,277996.$$

2.6.2.2 NFS

Die nichtveresterten Fettsäuren wurden colorimetrisch nach DUNCOMBE (13) bestimmt.

In einem geschliffenen Reagenzglas werden 5 ml Chloroform und 2,5 ml einer Cu (NO_2)-Triäthanolaminlösung zusammen mit 0,5 ml Serum 30 min in einem dreidimensionalen Schüttler durchmischt und anschließend 15 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Dabei verteilt sich der am Cu^{++} und NFS entstehende lipophile Komplex in der Chloroformphase. Die wässrige Kupferphase und eine sich bildende Zwischenschicht von Kupfer-Eiweiß-Seifen werden abgesaugt. Nach Zugabe von 0,5 ml DDT zu 3 ml der Chloroformphase entsteht ein gelber Cu^{++} Indikator-Komplex, dessen Farbintensität proportional der Cu^{++}-Menge und damit auch der NFS-Menge ist. Die sich ergebenden Werte wurden mit einem Standard bekannter NFS-Konzentration verglichen und um einen Leerwert (statt Serum: Chloroform) korrigiert.

Berechnung:

$$c\ (\mu val/l) = \text{Extinktionsprobe} \times \frac{\mu val/l \text{ des Standards}}{\text{Extinktion Standard}}$$

2.7 Berechnung, statistische Methoden

2.7.1 Berechnung in Prozent

Im Perfusionsgemisch wurden zur min 0 nicht immer die gleichen Ausgangskonzentrationen der Stoffwechselparameter gemessen (durch unterschiedliches Alter der Erythrozyten, Unterschiede in der Glucosestabilisatorlösung des Erythrzytenkonzentrates, verschiedene Chargenummern des Albumins). Um die dadurch bedingten Streuwerte der Ausgangskonzentration zu eliminieren, wurden alle Werte zur Minute 0 als 100 % gesetzt. Davon ausgehend wurde die prozentuale Aufnahme bzw. Abgabe von Glucose, Lactat, Glycerin und NFS zu den weiteren Zeitpunkten berechnet.

2.7.2 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung unserer Ergebnisse wurde der Rangtest nach WILCOXON und die Regressionsrechnung an einem Siemens Computersystem 404 durchgeführt.

2.7.2.1 Wilcoxon-Rangfolgetest

Für den Vergleich der prozentualen Auf- und Abnahme von min 0 bis min 15 wurde der Wilcoxonrangfolgetest gewählt, da die gefundenen Werte aus einem biologischen System stammen und somit in der Regel nicht normal verteilt sind.

2.7.2.2 Regressionsrechnung

Da zeitlich nacheinander gewonnene Maßwerte nicht als stochastisch unabhängig betrachtet werden können, ist bei Signifikanztests keine zuverlässige Aussage über die Irrtumswahrscheinlichkeit möglich. Daher wurde das weitere Verhalten der Stoffwechselparameter mit Hilfe der Regressionsrechnung analysiert. So wurde zunächst der Korrelationskoeffizient als Maß für den Zusammenhang zwischen Stoffwechselparameter und Zeit berechnet und auf seine Signifikanz überprüft.

Im Falle einer Signifikanz wurden die Regressionskoeffizienten gleicher Stoffwechselparameter aus den unterschiedlichen Kollektiven auf signifikante Unterschiede getestet. Dabei bedeutet ein signifikanter Unterschied, daß ein Stoffwechselparameter bei zwei Kollektiven von min 15 bis min 45 einen unterschiedlichen Verlauf aufweist.

3 ERGEBNISSE: Tabellen, graphische Darstellungen

3.1 Normaltiere (Kontrollkollektiv)

3.1.1 Arterielle und venöse pH-Werte

min	0		15		30		45	
Nr.	a	v	a	v	a	v	a	v
13'	7,40	7,34	7,32	7,29	7,38	7,28	-	-
14'	7,40	7,30	7,38	7,38	7,40	7,35	7,41	7,44
15'	7,40	7,35	7,43	7,41	7,43	7,43	7,43	7,43
16'	7,40	7,34	7,48	7,40	7,38	7,36	7,34	7,34
17'	7,40	7,36	7,36	7,36	7,58	7,39	7,37	7,43
18'	7,40	7,37	7,43	7,40	7,42	7,42	7,39	7,39
19'	7,40	7,29	7,39	7,36	7,31	7,31	7,35	7,30
20'	7,40	7,26	7,38	7,37	7,32	7,31	7,28	7,28
66	7,40	7,35	7,43	7,43	7,50	7,50	7,47	7,47
67	7,40	7,33	7,42	7,41	7,40	7,38	7,45	7,43
69	7,40	7,33	7,50	7,37	7,47	7,47	7,45	7,45
70	7,40	7,38	7,49	7,42	7,50	7,49	7,41	7,39
71	7,40	7,33	7,44	7,40	7,52	7,51	7,52	7,52
72	7,40	7,37	7,50	7,49	7,48	7,45	7,51	7,49
73	7,40	7,37	7,45	7,42	7,45	7,43	7,45	7,44
74	7,40	7,35	7,34	7,46	7,48	7,47	7,49	7,48
75	7,40	7,38	7,43	7,41	7,45	7,44	7,45	7,45
76	7,40	7,34	7,41	7,38	7,41	7,40	7,41	7,41
77	7,40	7,38	7,42	7,41	7,42	7,42	7,43	7,42
78	7,40	7,38	7,41	7,39	7,43	7,40	7,44	7,43
n	20	20	20	20	20	20	19	19
$\bar{x}$	7,40	7,34	7,42	7,40	7,43	7,41	7,42	7,42
SD		0,03	0,05	0,04	0,06	0,06	0,06	0,06
SEM		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Tab. 3: Arterielle und venöse pH-Werte des Kontrollkollektivs nach der wash-out Periode

3.1.2 Technische Parameter: Druck, Fluß, Gewicht

	0	15	30	45	0	15	30	45	Gewicht in g
Nr.									
13'	115	160	-	-	13,5	12	11	-	185
14'	75	78	83	85	15	15	15	15	200
15'	90	95	110	130	14,5	14,5	14,5	14,5	190
16'	75	90	98	105	13'	15	15	15	215
17'	87	90	95	100	14,5	15,5	15	15	200
18'	90	100	110	110	15	17	17	15	200
19'	94	98	115	150	15	15	15	15	200
20'	72	90	95	100	14	16	15	15	210
67	77	77	77	70	15	15	15	15	180
69	94	100	102	97	15	15,5	16	15	200
70	100	90	90	90	15	15	15	15	210
71	105	99	99	97	16	15	15	15	210
72	84	83	83	82	15	15	16	15	240
74	105	101	100	100	16	15	15	15	220
75	72	78	78	78	15	15	15	15	205
76	80	79	80	79	16	15	15	15	250
77	78	79	79	79	16	15	15	15	225
78	88	95	104	106	15	14	15	15	225
66	82	95	98	105	15	16	14,5	13	190
n	20	20	19	19	20	20	20	19	20
$\bar{x}$	87,35	93,35	93,74	97,37	14,9	15,12	14,95	14,87	210,71
SD	11,98	17,72	11,82	19,09	0,79	1,04	1,09	0,47	19,51
SEM	2,68	3,96	2,71	4,38	0,18	0,23	0,24	0,11	4,26

Tab. 4: Druck (cm H_2O), Flußrate (ml/min), Gewicht (g).
Kontrollkollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)

3.1.3 Graphische Darstellung von Druck, Fluß und pH

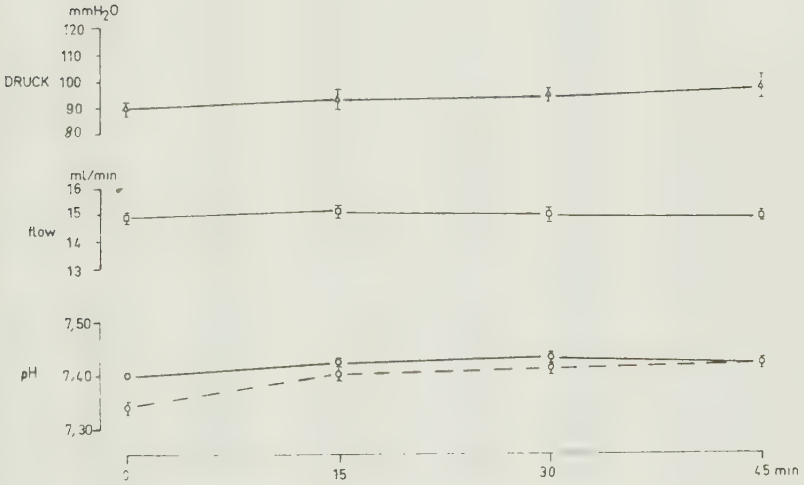


Abb. 3: Kontrollkollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)
Graphische Darstellung von Druck (cm H_2O), Flußrate (ml/min), pH während 45-minütiger Perfusionsdauer.

3.1.4 Glucoseabnahme während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
13'	10,77	10,37	8,78	-	96,29	81,52	-
14'	9,78	9,54	8,54	6,55	97,55	87,32	66,97
15'	10,77	10,26	8,85	8,10	95,26	82,17	75,21
16'	8,91	8,28	7,03	6,36	92,93	78,90	71,38
17'	9,07	8,15	7,30	6,60	89,86	80,49	72,77
18'	9,55	8,47	7,36	6,50	88,69	77,07	72,25
19'	8,37	7,64	6,92	6,33	91,28	82,68	75,63
20'	8,34	7,97	6,40	5,84	95,56	76,74	70,02
4	9,31	7,78	5,68	3,78	83,57	61,01	40,60
66	8,67	7,97	6,86	6,39	91,93	79,12	73,70
67	8,82	7,12	6,90	6,05	80,73	78,23	68,59
69	10,02	9,41	8,12	7,17	93,91	81,04	71,56
70	9,31	9,00	7,84	6,92	96,67	84,21	74,33
71	10,51	9,43	7,64	6,97	89,72	72,69	66,32
72	9,22	8,04	6,99	5,40	87,20	75,81	58,57
73	9,11	7,71	6,71	5,39	84,63	73,66	59,17
74	9,43	8,50	7,71	6,81	90,14	81,76	72,22
75	9,70	7,99	6,57	5,29	82,37	67,73	54,54
76	9,79	9,46	8,24	6,82	96,63	84,17	69,66
77	10,13	8,96	8,19	6,90	88,45	80,85	68,11
78	10,90	9,37	8,37	7,23	85,96	76,79	66,33
n	21	21	21	20	21	21	20
$\bar{x}$	9,55	8,64	7,48	6,37			
SD	0,76	0,90	0,90	0,92			
SEM	0,17	0,20	0,19	0,20			

Tab. 5: Kontrollkollektiv: Glucoseabnahme (mmol/l) während 45-minütiger Perfusion mit Insulinzusatz (100 mU/ml), gemessen aus dem Perfusionsmedium.

Tab. 6: Kontrollkollektiv: Prozentuale Berechnung der Glucoseabnahme im Perfusionsmedium.

3.1.5 Lactatproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
13'	3,95	4,79	6,09	-	121,27	154,18	-
14'	3,37	3,75	4,60	5,23	111,28	136,50	155,19
15'	2,75	3,50	4,20	4,74	127,27	152,73	172,36
16'	2,36	3,21	3,85	4,12	136,02	163,14	174,58
17'	2,14	3,07	3,43	4,00	143,46	160,28	186,92
18'	2,43	2,83	3,09	3,25	116,46	127,16	133,75
19'	2,25	3,08	3,74	4,54	136,84	166,22	201,78
20'	2,41	2,86	3,38	3,94	118,67	140,25	163,49
4	1,29	1,31	2,36	2,80	101,55	182,95	217,05
66	3,36	4,19	4,66	4,98	124,70	138,69	148,21
67	2,84	4,05	4,46	4,90	142,61	157,04	172,54
69	2,60	3,55	4,33	4,93	136,54	166,54	189,62
70	1,44	1,87	2,45	2,70	129,86	170,14	187,50
71	1,45	2,54	3,09	3,76	175,17	213,10	259,31
72	1,66	2,17	3,25	3,80	163,25	195,78	228,92
73	1,50	2,09	2,57	2,96	139,33	171,33	197,33
74	1,71	2,66	3,31	3,60	155,56	193,57	216,53
75	1,85	2,38	2,93	3,33	128,65	158,38	180,00
76	1,90	2,51	3,03	3,15	132,11	159,47	165,79
77	1,09	1,63	2,13	2,59	149,54	195,41	233,03
78	1,03	1,49	2,44	2,90	144,66	236,84	281,55
n	21	21	21	20	21	21	20
$\bar{x}$	2,16	2,83	3,49	3,81			
SD	0,79	0,92	0,97	0,85			
SEM	0,17	0,20	0,21	0,19			

Tab. 7: Kontrollkollektiv: Lactatabgabe (mmol/l) während 45-minütiger Perfusion mit Insulinzusatz (100 mU/ml), gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 8: Kontrollkollektiv Prozentuale Berechnung der Lactatabgabe im Perfusionsmedium

3.1.6 Glycerinproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
13'	88,84	104,79	123,01	-	117,95	138,46	-
14'	31,89	226,30	264,86	270,01	709,63	830,64	846,69
15'	36,45	86,56	117,32	144,65	237,48	321,87	396,84
16'	38,73	97,59	129,85	168,57	251,98	335,27	435,27
17'	77,45	132,12	165,15	187,93	170,59	213,23	242,65
18'	76,31	70,62	97,95	110,48	92,54	128,36	144,78
19'	45,56	96,80	92,26	107,07	212,47	202,50	235,01
4	71,76	140,10	167,43	160,60	195,23	233,32	223,80
67	162,88	117,32	158,32	242,61	72,03	97,20	148,95
69	144,65	194,77	140,10	105,93	124,65	96,85	73,23
70	56,95	105,93	183,38	193,63	186,01	322,00	340,00
71	67,20	113,90	109,34	144,65	164,49	162,71	215,25
72	94,54	186,80	222,10	187,93	197,59	234,93	198,78
73	74,03	112,76	136,70	150,35	152,32	184,65	203,09
74	72,90	136,70	134,40	92,26	187,52	184,36	126,56
75	123,01	126,43	140,10	93,40	102,78	113,89	95,93
76	119,59	177,68	165,15	85,42	148,57	138,10	71,43
77	59,23	109,34	145,79	139,00	184,60	246,14	234,68
78	101,37	95,54	118,46	156,04	93,26	116,86	153,43
n	19	19	19	18	19	19	18
$\bar{x}$	81,23	128,00	147,82	152,25			
SD	36,19	40,93	41,96	51,10			
SEM	8,30	9,39	9,62	12,04			

Tab. 9: Kontrollkollektiv: Glycerinfreisetzung (µmol/l) während 45-minütiger Perfusion mit Insulinzusatz (100 mU/ml), gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 10: Prozentuale Berechnung der Glycerinfreisetzung im Perfusionsmedium

3.1.7 NFS-Produktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
14'	240,00	208,00	236,01	187,41	86,67	98,34	78,69
15'	560,98	873,17	697,56	639,02	155,65	124,35	113,41
16'	463,41	429,39	473,17	365,85	91,58	102,11	78,95
17'	404,88	458,54	653,66	468,29	113,25	161,45	115,66
18'	492,68	678,05	590,24	492,68	137,62	119,80	100,00
19'	458,54	595,12	585,37	385,70	129,79	127,66	84,11
4	649,40	718,30	723,40	668,10	110,61	111,40	102,88
67	322,00	426,25	416,99	421,62	132,38	129,50	130,94
69	369,11	437,07	443,56	410,81	118,41	120,71	111,30
70	138,26	265,65	231,66	217,76	179,18	156,25	146,88
71	129,73	196,14	237,07	283,84	151,19	182,74	218,79
72	197,68	461,00	142,86	260,23	233,61	72,27	131,64
73	280,31	319,69	225,48	222,39	114,05	80,44	79,34
74	387,64	441,70	478,76	494,98	113,95	123,51	127,64
75	227,03	340,54	344,40	299,61	150,00	151,70	131,97
76	140,54	194,59	243,24	237,07	138,46	173,08	168,64
77	163,71	196,14	230,12	176,06	119,81	140,57	107,54
78	222,39	233,20	125,10	169,11	104,86	56,25	76,04
n	18	18	18	18	18	18	18
$\bar{x}$	324,91	415,14	393,26	355,70			
SD	156,60	197,98	195,75	153,65			
SEM	36,91	46,66	46,14	36,22			

Tab. 11: Kontrollkollektiv: NFS-Freisetzung (µVal/l) während 45-minütiger Perfusion mit Insulinzusatz (100 mU/ml), gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 12: Prozentuale Berechnung der NFS-Freisetzung im Perfusionsmedium

3.2 Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz

3.2.1 Arterielle und venöse pH-Werte

min	0		15		30		45	
Nr.	a	v	a	v	a	v	a	v
1	7,40	7,30	7,39	7,35	7,39	7,39	7,38	7,39
2	7,40	7,30	7,50	7,49	7,37	7,34	7,41	7,37
4	7,40	7,36	7,44	7,44	7,44	7,42	7,49	7,47
5	7,40	7,27	7,40	7,40	7,41	7,38	7,42	7,40
6	7,40	7,32	7,33	7,32	7,33	7,33	7,33	7,33
7	7,40	7,32	7,37	7,37	7,37	7,37	7,35	7,35
8	7,40	7,30	7,35	7,38	7,40	7,40	7,40	7,39
9	7,40	7,23	7,42	7,38	7,38	7,38	7,38	7,38
11	7,40	7,35	7,42	7,39	7,42	7,40	7,41	7,41
12	7,40	7,33	7,43	7,41	7,42	7,42	7,40	7,43
13	7,40	7,35	7,51	7,45	7,51	7,50	7,50	7,52
14	7,40	7,24	7,36	7,36	-	-	-	-
15	7,40	7,34	7,42	7,40	7,41	7,35	7,34	7,34
16	7,40	7,35	7,40	7,40	7,40	7,40	7,40	7,40
17	7,40	7,27	7,42	7,40	7,42	7,40	7,40	7,38
19	7,40	7,40	7,46	7,54	7,40	7,49	7,38	7,40
20	7,40	7,29	7,34	7,34	7,36	7,39	7,27	7,33
21	7,40	7,30	7,35	7,33	7,32	7,32	7,33	7,33
22	7,40	7,26	7,36	7,38	7,39	7,38	7,38	7,38
23	7,40	7,30	7,39	7,34	7,40	7,38	7,38	7,40
24	7,40	7,33	7,37	7,36	7,35	7,35	7,33	7,37
25	7,40	7,36	7,36	7,36	7,34	7,30	7,26	7,30
n	22	22	22	22	21	21	21	21
$\bar{x}$	7,40	7,38	7,40	7,39	7,39	7,39	7,38	7,39
SD		0,04	0,05	0,05	0,04	0,05	0,06	0,05
SEM		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Tab. 13: Arterielle und venöse pH-Werte des diabetischen Kollektivs mit Insulin (100 mU/ml) nach der wash-out Periode

3.2.2 Technische Parameter: Druck, Fluß, Gewicht

	Druck				Fluß/min				Gewicht
min	0	15	30	45	0	15	30	45	in g
Nr.									
1	95	85	81	82	14,5	15	15	15,5	225
2	120	-	-	-	15	15	15	15	245
5	80	72	70	75	15	15	15	15	250
6	83	83	83	85	15	15,5	14,5	15	230
7	82	90	100	135	15	15	15	15	250
8	70	76	80	85	14	14	14	14	240
9	73	80	83	87	15	15	15	15	240
11	100	-	-	-	15	14,5	14,5	13	205
12	95	100	105	112	15	15	15	15	180
13	88	95	100	105	15	15	15,5	14,5	210
14	120	120	120	-	15	15	15	-	180
15	90	100	105	110	14,5	15	15	14,5	190
16	100	80	77	74	15	14,5	14,5	14	200
17	85	90	98	115	15	15	15	15	210
19	85	87	90	90	14	15	15	14	210
20	112	120	126	130	15	15	15	15	200
21	72	72	76	82	15	15	15	15	210
22	74	77	85	88	15	15	15	15	205
23	78	80	83	90	15	15	15	15	185
24	100	110	115	120	14	16	15	15	200
25	95	95	96	98	15	15	16	15	210
n	21	19	19	18	21	21	21	20	21
$\bar{x}$	90,33	90,10	93,31	97,94	14,81	14,97	14,95	14,72	213,10
SD	14,72	14,61	15,77	18,56	0,37	0,37	0,38	0,57	22,16
SEM	3,21	3,35	3,62	4,37	0,08	0,08	0,08	0,12	4,84

Tab. 14: Druck (cmH_2O), Flußrate (ml/min), Gewicht (g).
Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)

3.2.3 Graphische Darstellung von Druck, Fluß und pH

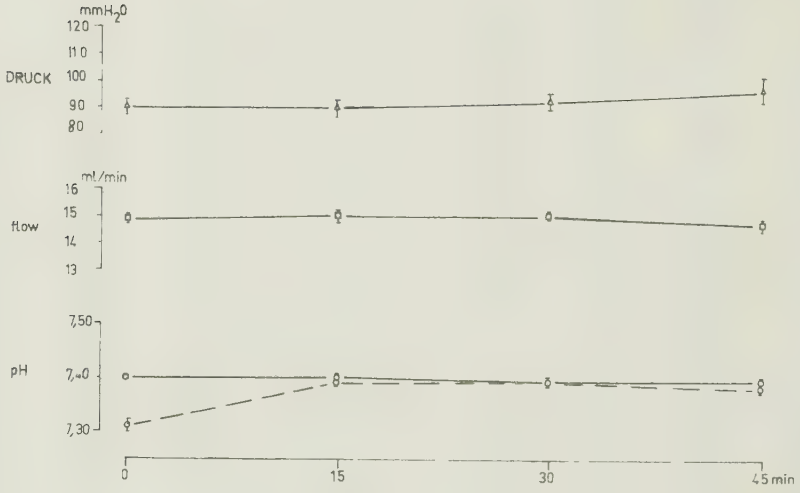


Abb. 4: Graphische Darstellung von Druck (cmH_2O), Fluß (ml(min) und pH des diabetischen Kollektivs mit Insulin: Druck, Fluß und pH während 45-minütiger Perfusionsdauer

3.2.4 Glucoseabnahme während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
1	10,40	11,57	10,03	8,28	111,25	96,4	79,62
2	8,74	8,52	7,84	7,64	97,00	89,70	87,41
5	9,35	9,57	8,72	6,94	102,35	93,26	74,22
6	8,80	9,89	9,68	8,82	112,34	110,00	100,23
7	8,96	9,02	9,33	8,01	106,67	104,13	89,40
8	10,03	9,92	9,33	-	98,90	93,02	-
9	8,30	8,00	7,88	5,88	103,61	94,94	70,84
11	9,19	8,71	8,37	6,70	94,78	91,08	72,91
12	9,04	8,37	7,67	5,74	92,54	84,85	63,50
13	7,62	7,67	6,77	6,40	106,66	88,85	84,00
14	8,65	8,93	8,84	-	103,24	102,20	-
15	9,08	8,82	7,93	7,10	97,14	87,33	78,19
16	9,35	8,48	7,42	5,66	90,70	79,36	60,53
17	8,89	8,25	8,08	7,06	92,80	90,89	79,42
19	8,84	8,76	8,43	7,08	99,10	95,36	80,08
20	8,85	8,54	7,67	6,51	96,50	86,67	73,56
21	8,48	9,72	9,54	8,96	114,62	112,50	105,66
22	9,00	9,19	8,93	7,82	102,11	99,22	86,89
23	9,17	8,71	7,65	6,59	94,98	83,42	71,86
34	9,26	10,64	11,18	10,59	114,96	120,73	114,36
25	8,63	8,43	8,04	5,72	97,68	93,16	66,28
n	21	21	21	19	21	21	19
$\bar{x}$	8,98	9,03	8,53	7,23			
SD	0,56	0,01	1,03	1,28			
SEM	0,12	0,20	0,22	0,29			

Tab. 15: Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml), Glucoseabnahme (mmol/l) während 45-minütiger Perfusion, gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 16: Diabetisches Kollektiv mit Insulin (mU/ml): Prozentuale Berechnung der Glucoseabnahme im Perfusionsmedium

3.2.5 Lactatproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
1	2,09	2,67	3,13	3,76	127,75	149,76	179,90
2	1,75	2,08	2,44	3,27	118,86	139,43	186,86
5	1,04	1,32	2,41	3,13	126,92	231,73	300,96
6	1,59	2,21	2,77	3,43	138,99	174,21	215,72
7	1,56	2,56	2,59	3,47	164,10	191,67	222,44
8	1,51	2,30	2,68	-	152,32	177,48	-
9	1,63	2,18	2,73	3,09	133,74	167,48	189,57
11	1,50	1,89	2,75	4,35	126,00	183,33	290,00
12	1,69	2,26	2,89	3,20	133,73	171,01	189,35
13	1,69	2,16	2,68	3,03	127,81	158,58	179,29
14	2,07	3,31	3,68	-	159,90	177,78	-
15	2,00	2,49	3,03	3,62	124,50	151,50	181,00
16	1,80	2,36	2,58	3,08	131,11	143,33	171,11
17	2,35	3,72	4,35	4,59	158,30	185,11	195,32
19	1,42	1,82	2,34	2,85	128,17	164,79	200,70
20	1,79	2,03	2,93	2,94	113,41	163,69	164,25
21	1,89	2,72	3,31	3,77	143,92	175,13	199,47
22	1,81	2,45	3,12	3,62	135,36	172,38	200,00
23	1,83	2,73	3,43	3,65	149,18	187,43	199,45
24	1,26	2,28	3,14	3,82	180,95	249,21	303,17
25	1,89	2,86	3,52	3,79	151,32	186,24	200,53
n	21	21	21	19	21	21	19
$\bar{x}$	1,72	2,40	2,97	3,49			
SD	0,29	0,51	0,48	0,46			
SEM	0,06	0,11	0,10	0,10			

Tab. 17: Diabetisches Kollektiv mit Insulin (100 mU/ml), Lactatabgabe (mmol/l) während 45-minütiger Perfusion, gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 18: Prozentuale Berechnung der Lactatabgabe im Perfusionsmedium

3.2.6 Glycerinproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
1	80,87	194,77	162,88	177,68	240,84	201,41	219,71
2	25,06	92,26	156,04	177,68	368,16	622,67	709,02
5	44,42	130,98	207,30	379,29	294,87	466,68	853,87
6	42,14	174,27	105,93	226,66	413,55	251,38	537,87
7	53,50	209,58	377,01	503,44	391,74	704,69	941,01
8	27,34	193,63	171,99	216,78	708,23	629,08	1012,36
9	22,18	132,12	182,24	161,74	579,98	800,00	710,01
11	10,25	75,17	99,09	187,93	733,37	966,73	1833,46
12	12,53	48,98	99,09	86,56	390,90	790,82	640,82
13	50,12	44,42	93,40	52,39	88,63	186,35	104,53
15	11,39	160,60	177,68	222,26	1410,01	1559,96	1954,87
16	79,73	115,04	86,56	99,09	144,29	108,57	124,28
17	4,56	87,70	133,26	161,74	1923,25	2922,37	3546,93
19	11,39	62,64	78,59	112,76	549,96	689,99	989,99
20	31,89	88,89	97,95	145,79	278,58	307,15	457,17
21	35,31	153,76	227,78	288,17	435,46	645,09	816,11
22	37,59	157,18	256,27	314,36	418,14	681,75	836,73
23	89,98	165,15	166,29	186,79	183,54	184,81	207,59
24	58,09	154,90	162,88	348,53	266,66	280,39	599,98
25	72,90	197,05	316,64	462,43	270,30	434,35	634,33
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	40,16	131,95	167,94	225,60			
SD	25,93	52,12	79,09	122,26			
SEM	5,79	11,65	17,68	27,33			

Tab. 19: Diabetisches Kollektiv mit Insulin (100 mU/ml): Glycerinfreisetzung (mmol/l) während 45-minütiger Perfusion, gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 20: Prozentuale Berechnung der Glycerinfreisetzung im Perfusionsmedium

3.2.7 NFS-Produktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
1	75,90	1009,40	1200,00	1328,50	132,99	158,10	175,03
2	597,40	706,40	846,80	868,10	118,25	141,75	145,31
5	587,20	718,30	1024,70	1208,50	122,33	174,51	205,81
6	575,30	776,20	1446,80	1695,20	134,84	251,49	294,68
7	590,60	1642,60	1600,00	1268,10	278,12	270,91	214,71
8	762,60	1320,90	1395,70	1238,30	173,21	183,02	162,38
9	536,40	527,10	609,30	719,50	98,27	113,59	134,13
11	504,20	727,10	808,50	1001,70	144,21	160,35	198,67
12	559,10	541,80	495,50	496,90	96,91	88,62	88,87
13	365,30	463,70	536,00	557,00	126,94	146,73	152,48
15	546,10	1082,80	896,90	1027,80	198,28	164,24	188,21
16	410,17	465,25	486,44	418,64	113,43	118,59	102,06
17	643,10	789,70	917,90	97,15	122,80	142,73	151,03
19	386,70	686,20	723,10	561,10	177,45	186,99	145,07
20	545,60	814,40	900,50	834,90	149,27	165,05	153,02
21	493,30	986,70	1247,20	1301,50	200,02	252,83	263,84
22	461,50	875,90	1204,10	1327,20	184,79	260,91	287,58
23	424,60	664,60	778,50	836,60	156,52	183,35	203,39
24	510,80	794,90	814,40	997,90	155,62	159,44	195,36
25	609,20	1056,40	1366,20	1701,50	173,41	224,26	279,30
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	509,25	832,51	964,92	974,30			
SD	138,77	291,05	332,68	422,15			
SEM	31,03	65,08	74,39	94,39			

Tab. 21: Diabetisches Kollektiv mit Insulin (100 mU/ml): NFS-Freisetzung (µVal/l) während 45-minütiger Perfusion, gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 22: Prozentuale Berechnung der NFS-Freisetzung im Perfusionsmedium

3.3 Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz

3.3.1 Arterielle und venöse pH-Werte

min	0		15		30		45	
Nr.	a	v	a	v	a	v	a	v
3	7,40	7,38	7,40	7,38	7,47	7,40	7,36	7,35
10	7,40	7,22	7,39	7,39	7,48	7,44	7,48	7,38
18	7,40	7,40	7,40	7,40	7,44	7,42	7,40	7,44
26	7,40	7,07	7,32	7,22	7,34	7,30	7,34	7,32
27	7,40	7,38	7,37	7,37	7,36	7,36	7,36	7,36
28	7,40	7,40	7,41	7,40	7,40	7,40	7,40	7,43
29	7,40	7,30	7,40	7,47	7,40	7,35	7,40	7,38
30	7,40	7,35	7,40	7,39	7,40	7,40	7,39	7,39
31	7,40	7,36	7,41	7,37	7,41	7,40	7,41	7,41
79	7,40	7,36	7,42	7,41	7,47	7,46	7,47	7,46
80	7,40	7,35	7,45	7,41	7,48	7,45	7,49	7,48
81	7,40	7,40	7,55	7,58	7,60	7,60	7,60	7,60
82	7,40	7,37	7,42	7,38	7,46	7,45	7,47	7,46
83	7,40	7,33	7,43	7,41	7,45	7,45	7,46	7,45
84	7,40	7,38	7,41	7,38	7,42	7,39	7,42	7,40
85	7,40	7,34	7,42	7,38	7,43	7,42	7,43	7,43
86	7,40	7,36	7,44	7,42	7,46	7,45	7,45	7,45
87	7,40	7,36	7,42	7,41	7,42	7,42	7,42	7,42
88	7,40	7,40	7,42	7,41	7,46	7,45	7,46	7,46
n	19	19	19	19	19	19	19	19
$\bar{x}$	7,40	7,34	7,41	7,40	7,44	7,43	7,43	7,43
SD		0,08	0,04	0,06	0,05	0,07	0,06	0,06
SEM		0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01

Tab. 23: Arterielle und venöse pH-Werte des diabetischen Kollektiv ohne Insulin nach der wash-out Periode

3.3.2 Technische Parameter: Druck, Fluß, Gewicht

	Druck				Fluß/min				Gewicht
min	0	15	30	45	0	15	30	45	in g
Nr.									
3	110	130	155	160	14,5	15	14,5	15	220
10	75	74	80	84	15	16	15	14	230
18	95	115	130	135	15	14	14	15	210
26	-	-	-	-	15	15	14,5	13	185
27	-	-	-	-	15	14	15	14	210
28	115	92	95	105	15	15	15	15	200
29	100	95	95	100	14	15	14	14,5	200
30	100	114	115	118	15	15	15	14	200
31	110	130	140	145	14,5	16	14,5	14,5	200
79	85	82	79	80	15	16	15	15	180
80	75	80	95	100	14	13	14	15	220
81	99	107	107	109	15	15	14	15	230
82	95	91	85	81	15	16	15	15	180
83	115	100	93	95	14	16	15	15	240
84	96	97	98	100	15	15	14	15	130
85	85	90	95	95	15	15	15	15	165
86	83	84	85	85	15	15	15	15	175
87	125	120	120	118	15	15	15	15	200
88	100	100	105	105	15	15	15	15	200
n	17	17	17	17	19	19	19	19	19
$\bar{x}$	97,82	100,06	104,24	106,76	14,79	15,05	14,66	14,68	198,68
SD	14,25	16,96	21,45	22,56	0,38	0,78	0,44	0,56	25,97
SEM	3,36	4,11	5,20	5,47	0,09	0,18	0,10	0,13	5,96

Tab. 24: Druck (cmH_2O) Flußrate (ml/min) Gewicht (g)
Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz

3.3.3 Graphische Darstellung von Druck, Fluß und pH

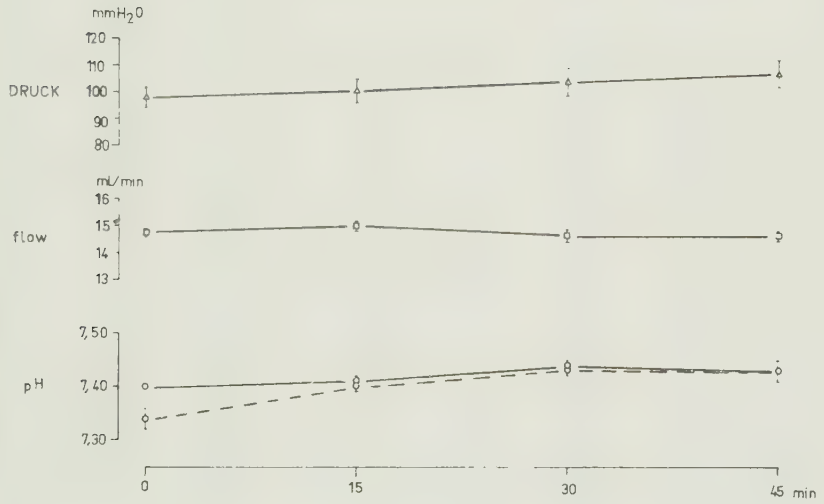


Abb. 5: Graphische Darstellung von Druck (cmH_2O), Fluß (ml/min) und pH des diabetischen Kollektivs ohne Insulin: Druck, Fluß und pH während 45-minütiger Perfusionsdauer

3.3.4 Glucoseabnahme während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
3	8,69	8,72	8,69	8,60	100,35	100,00	98,06
10	8,10	8,39	8,09	7,89	103,58	99,88	97,41
18	7,93	7,51	7,69	7,52	94,70	96,97	94,83
26	7,45	7,49	7,62	6,81	100,54	102,28	91,41
27	7,54	7,41	7,64	7,14	98,28	101,33	94,69
28	8,04	9,37	8,89	8,36	116,54	110,57	103,98
29	4,41	5,77	5,92	5,22	130,84	134,24	118,37
30	6,79	8,06	7,93	7,38	118,70	116,79	108,69
79	8,47	8,54	8,95	8,45	100,83	105,67	99,76
80	8,52	8,71	8,87	8,65	102,23	104,11	101,53
81	7,89	8,04	7,82	7,73	101,90	99,11	97,97
82	8,45	9,33	9,15	8,93	110,41	108,28	105,68
83	8,47	8,52	8,36	7,73	100,59	98,70	91,26
84	8,95	8,98	9,00	8,83	100,34	100,56	98,33
85	8,30	8,80	8,45	8,00	106,02	101,81	96,39
86	8,91	8,83	8,63	8,24	99,10	96,86	92,48
87	10,73	11,03	10,75	10,57	102,80	100,19	98,51
88	9,79	9,98	9,54	9,43	101,94	97,45	96,32
n	18	18	18	18	18	18	18
$\bar{x}$	8,19	8,52	8,44	8,08			
SD	1,28	1,12	1,00	1,13			
SEM	0,30	0,26	0,23	0,26			

Tab. 25: Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz: Glucoseabnahme (mmol/l) während 45-minütiger Perfusion gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 26: Diabetisches Kollektiv ohne Insulin: Prozentuale Berechnung der Glucoseabnahme im Perfusionsmedium

3.3.5 Lactatproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
3	2,10	2,33	2,74	3,47	110,95	130,48	165,24
10	1,62	2,76	3,76	4,30	170,37	232,10	265,43
18	2,32	2,93	3,67	4,16	126,29	158,19	174,31
26	1,32	3,16	4,62	5,20	239,39	350,00	393,94
27	2,57	2,97	3,55	4,04	115,56	138,13	157,20
28	1,94	2,89	3,43	4,16	149,97	176,80	214,43
29	4,12	5,07	5,91	-	123,06	143,45	-
30	2,19	2,98	3,70	4,35	136,07	168,95	198,63
79	1,35	2,07	2,45	2,65	153,33	181,48	196,30
80	1,46	2,14	2,24	2,65	146,58	153,42	181,51
81	1,87	2,41	3,19	3,58	128,48	170,59	191,44
82	1,67	2,73	2,92	3,26	163,47	174,85	195,21
83	1,78	2,70	2,84	3,14	151,69	159,55	176,40
84	1,74	2,16	2,59	3,05	124,14	148,85	175,24
85	2,30	2,99	3,50	3,81	130,00	152,17	165,65
86	2,03	2,48	2,81	3,20	122,17	138,42	157,64
87	1,16	1,87	2,50	3,28	161,21	215,52	282,76
88	1,34	2,14	2,98	3,54	159,70	222,39	264,18
n	18	18	18	17	18	18	17
$\bar{x}$	1,93	2,71	3,30	3,63			
SD	0,67	0,70	0,88	0,66			
SEM	0,15	0,16	0,20	0,16			

Tab. 27: Diabetisches Kollektiv ohne Insulin: Lactatabgabe (mmol/l) während 45-minütiger Perfusion, gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 28: Prozentuale Berechnung der Lactatabgabe im Perfusionsmedium

3.3.6 Glycerinproduktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
3	56,95	144,65	238,05	336,00	253,99	418,00	589,99
10	38,73	275,64	464,71	649,23	711,70	1199,87	1176,30
18	27,34	59,23	83,15	199,32	216,64	304,13	729,04
26	58,09	152,63	200,46	248,43	262,75	345,09	427,66
27	59,23	75,17	116,18	175,41	126,91	196,15	296,15
28	68,34	145,79	261,97	279,09	213,33	383,33	408,38
29	28,47	174,27	264,25	392,95	612,12	928,17	1380,22
30	20,50	96,81	186,80	258,55	427,24	911,22	1261,22
31	87,70	119,59	161,74	162,88	136,36	184,42	185,72
79	7,97	100,23	158,23	183,38	1257,59	1985,32	2300,88
80	3,42	64,92	88,84	313,22	1898,25	2597,66	9158,48
82	4,56	54,67	118,46	273,36	1198,40	2597,81	5878,71
84	10,25	52,39	79,73	326,88	511,12	777,85	3189,17
85	15,95	141,24	175,41	194,77	885,52	1099,75	1221,13
86	6,83	43,28	120,73	121,87	633,67	1767,64	1784,33
87	2,27	34,17	54,67	61,51	1500,00	2399,92	2700,18
88	4,56	44,42	75,17	104,79	974,12	1648,46	2298,03
n	17	17	17	17	17	17	17
$\bar{x}$	29,48	104,65	167,56	251,86			
SD	27,06	62,95	100,84	135,73			
SEM	6,56	15,27	24,45	32,91			

Tab. 29: Diabetisches Kollektiv ohne Insulin: Glycerinfreisetzung (mmol/l) während 45-minütiger Perfusion, gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 30: Prozentuale Berechnung der Glycerinfreisetzung im Perfusionsmedium

3.3.7 NFS-Produktion während 45-minütiger Perfusion mit prozentualer Berechnung

min	0	15	30	45	15	30	45
Nr.							
3	579,40	730,30	619,50	1242,10	126,04	106,92	1242,10
10	417,14	858,41	1013,97	1093,33	205,78	243,08	262,10
18	643,10	789,70	917,90	971,30	124,20	142,73	151,03
26	535,30	891,80	1215,50	1403,90	166,60	227,07	262,26
27	439,60	587,40	666,70	668,60	133,62	151,66	152,09
28	403,90	785,50	1215,50	1523,70	194,48	300,94	377,71
29	571,40	1101,00	1598,00	1713,30	192,68	279,66	500,54
30	648,00	1110,20	1604,10	1704,10	171,33	247,55	262,98
31	552,00	820,40	909,20	985,70	148,62	164,71	178,57
79	132,30	287,94	521,40	668,48	217,64	344,10	505,28
80	96,50	289,49	413,23	520,62	299,99	428,22	534,50
82	87,16	201,56	232,14	333,07	231,25	284,28	382,14
84	93,39	223,35	402,33	629,75	234,16	430,81	674,13
85	146,30	551,75	891,05	1004,67	377,14	604,06	686,72
86	164,98	327,63	1000,78	1150,97	198,59	606,61	697,64
87	150,97	300,39	400,23	491,05	198,97	265,11	325,26
88	148,64	319,07	426,46	529,96	214,66	286,91	356,54
n	17	17	17	17	17	17	17
$\bar{x}$	341,76	598,58	826,37	978,53			
SD	219,12	310,13	417,92	435,61			
SEM	53,14	75,21	101,36	105,65			

Tab. 31: Diabetisches Kollektiv ohne Insulin-Zusatz: NFS-Freisetzung (mVal/l) während 45-minütiger Perfusion, gemessen aus dem Perfusionsmedium

Tab. 32: Prozentuale Berechnung der NFS-Freisetzung im Perfusionsmedium

3.4 Graphische Darstellungen der im Perfusionsmedium gemessenen Werte von Glucose, Lactat, Glycerin und NFS aller drei Kollektive (min 0 - min 45)

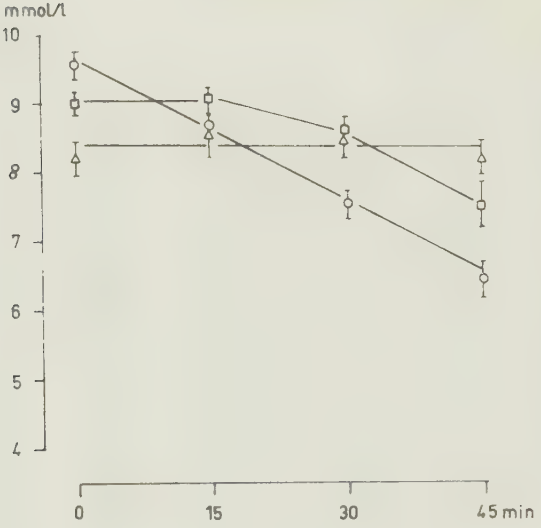


Abb. 6:

Graphische Darstellung der im Perfusionsmedium gemessenen Glucosewerte von min 0 bis min 45 der drei Kollektive.

- ○ Kontrollkollektiv mit Insulinzusatz (100 (100 mU/ml)
- □ Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)
- △ Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz

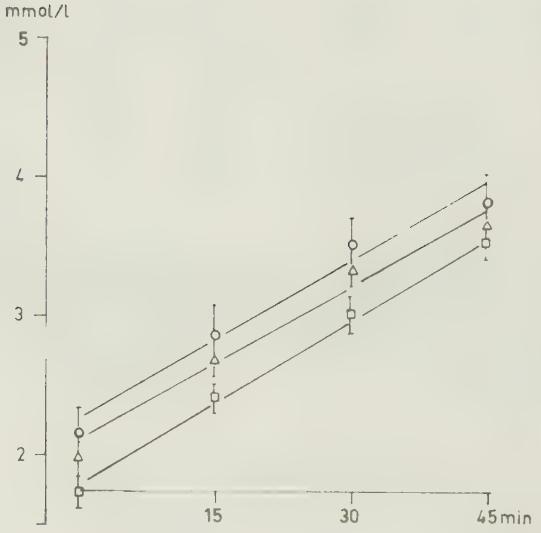


Abb. 7:

Graphische Darstellung der im Perfusionsmedium gemessenen Lactatwerte von min 0 bis min 45 der drei Kollektive.

- ○ Kontrollkollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)
- □ Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)
- △ Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz

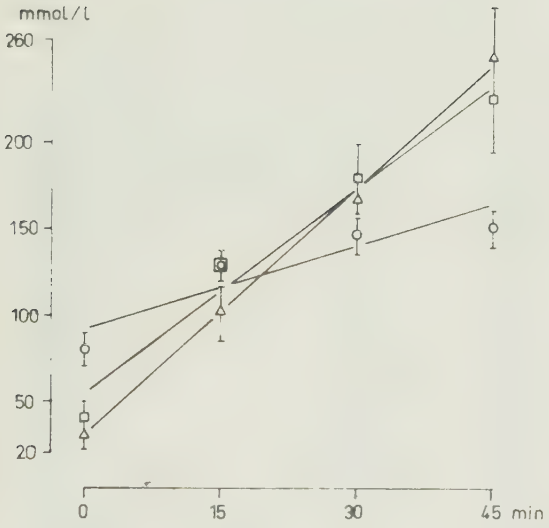


Abb. 8:

Graphische Darstellung der im Perfusionsmedium gemessenen Glycerinwerte von min 0 bis min 45 der drei Kollektive.

○ Kontrollkollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)

□ Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)

△ Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz

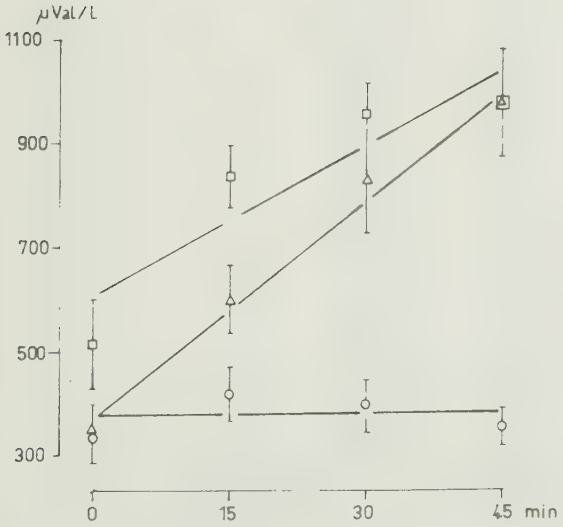


Abb. 9:

Graphische Darstellung der im Perfusionsmedium gemessenen NFS-Werte von min 0 bis min 45 der drei Kollektive.

○ Kontrollkollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)

□ Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)

△ Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz

3.5 Statistische Ergebnisse

3.5.1 Ergebnisse des WILCOXON Rang-Test

(Vergleiche der einzelnen Kollektive zur min 15)

I. Glucose

Vergleich des Kontrollkollektiv mit dem diabetischen Kollektiv mit Insulinzusatz (B) (100 mU/ml)

80,73	A	
82,37	A	
83,57	A	
84,63	A	
85,96	A	
87,20	A	
88,45	A	
88,69	A	
89,72	A	
89,86	A	
90,14	A	
90,70		B
91,28	A	
91,93	A	
92,59		B
92,80		B
92,93	A	
93,93	A	
94,78		B
94,98		B
96,26	A	
95,56	A	
96,29	A	
96,50		B
96,63	A	
96,67	A	
97,00		B
97,14		B
98,90		B
99,10		B
100,66		B
100,67		B
102,11		B
102,35		B
103,24		B
103,61		B
111,25		B
112,39		B
114,62		B
114,90		B

Reihe A: 20 Elemente
Reihe B: 20 Elemente
U-Wert: 35,00
Für zweiseitigen Test:
Mit p=0,001 signifik.Unterschied

Vergleich des Kontrollkollektiv (A) mit dem diabetischen Kollektiv ohne Insulinzusatz (B) (100 mU/ml)

80,73	A	
82,37	A	
83,57	A	
84,63	A	
85,96	A	
87,20	A	
88,45	A	
88,69	A	
89,72	A	
89,86	A	
90,14	A	
91,28	A	
91,93	A	
92,93	A	
93,93	A	
94,70		B
95,26	A	
95,56	A	
96,29	A	
96,63	A	
96,67	A	
98,28		B
99,10		B
100,34		B
100,35		B
100,54		B
100,59		B
100,83		B
101,90		B
101,94		B
102,23		B
102,80		B
103,58		B
106,02		B
110,41		B
116,54		B
118,70		B
130,84		B

Reihe A: 20 Elemente
Reihe B: 18 Elemente
U-Wert: 5,00
Für zweiseitigen Test:
Mit p=0,001 signifik.Unterschied

Ergebnisse des WILCOXON Rang-Test

(Vergleiche der einzelnen Kollektive zur min 15)

I. Glucose

Vergleich des diabetischen Kollektiv (A) mit Insulinzusatz (100 mU/ml) mit dem diabetischen ohne Insulinzusatz (B)

90,70	A	
92,59	A	
92,80	A	
94,70		B
94,78	A	
94,98	A	
96,50	A	
97,00	A	
97,14	A	
98,28		B
98,90		
99,10	A	
99,10		B
100,34		B
100,35		B
100,54		B
100,59		B
100,66	A	
100,67	A	
100,83		B
101,90		B
101,94		B
102,11	A	
102,23		B
102,35	A	
102,80		B
103,24	A	
103,58		B
103,61	A	
106,02		B
110,41		B
111,25	A	
112,39	A	
114,62	A	
114,90	A	
116,54		B
118,70		B
130,84		B

Reihe A: 20 Elemente
Reihe B: 18 Elemente
U-Wert: 129,50
Für zweiseitigen Test:
Mit p = 0.2 signifik.
Unterschied.

II. Lactat

Vergleich des Kontrollkollektiv (A) mit dem diabetischen Kollektiv mit nsulinzusatz (B) (100 mU/ml)

101,55	A	
113,41		B
116,46	A	
118,67	A	
118,86		B
121,27	A	
124,50		B
124,70	A	
126,00		B
126,92		B
127,27	A	
127,75		B
127,81		B
128,17		B
128,65	A	
129,86	A	
131,11		B
132,11	A	
133,73		B
133,74		B
135,36		B
136,02	A	
136,54	A	
136,89	A	
138,99		B
139,33	A	
142,61	A	
143,46	A	
143,92		B
144,66	A	
149,18		B
149,54	A	
152,32		B
155,56	A	
158,30		B
159,90		B
163,25	A	
164,10		B
175,17	A	
180,95		B

Reihe A: 20 Elemente
Reihe B: 20 Elemente
U-Wert: 194,00
Für zweiseitigen Test:
Keine Signifikanz mit p kleiner gleich 0,2.

Ergebnisse des WILCOXON Rang-Test

(Vergleiche der einzelnen Kollektive zur min 15)

II. Lactat

Vergleich des Kontrollkollektiv (A) mit dem diabetischen Kollektiv ohne Insulinzusatz (B).

101,55	A
110,95	B
115,56	B
116,46	A
118,67	A
121,27	A
122,17	B
123,06	
124,14	B
124,70	A
126,29	B
127,27	A
128,48	B
128,65	A
129,86	A
130,00	B
132,11	A
136,02	A
136,07	B
136,54	A
136,89	A
139,33	A
142,61	A
143,46	A
144,66	A
146,58	B
148,97	B
149,54	A
151,79	B
153,33	B
155,56	A
159,70	B
161,21	B
163,25	A
163,47	B
170,37	B
175,17	A
239,39	B

Reihe A: 20 Elemente
Reihe B: 20 Elemente
U-Wert: 157,00
Für zweiseitigen Test:
Keine Signifikanz mit p kleiner gleich 0,2

Vergleich des diabetischen Kollektiv mit Insulinzusatz (A) mit d.diab.Koll.ohne Insulinzusatz (B)

110,95	B
113,41	A
115,56	B
118,86	A
122,17	B
123,06	B
124,14	B
124,50	A
126,00	A
126,29	B
126,92	A
127,75	A
127,81	A
128,17	A
128,48	B
130,00	B
131,11	A
133,73	A
133,74	A
135,36	A
136,07	B
139,99	A
143,92	A
146,58	B
148,97	B
149,18	A
151,69	B
152,32	A
153,33	B
158,30	A
159,70	B
159,90	A
161,21	B
163,47	B
164,10	A
170,37	B
180,95	A
239,39	B

Reihe A: 20 Elemente
Reihe B: 18 Elemente
U-Wert: 170,00
Für zweiseitigen Test:
Keine Signifikanz mit p kleiner gleich 0,2

Ergebnisse des WILCOXON Rang-Test

(Vergleiche der einzelnen Kollektive zur min 15)

III. Glycerin

Vergleich des Kontrollkollektiv (A) mit dem diabet. Kollektiv mit Insulinzusatz (B) (100 mU/ml)

72,03	A	
88,63		B
92,54	A	
93,26		
102,78	A	
117,95	A	
134,65	A	
144,29		B
148,57	A	
152,32	A	
169,49	A	
170,59	A	
183,54		B
184,60	A	
186,01	A	
187,52	A	
195,23	A	
197,59	A	
212,47	A	
237,48	A	
240,84		B
251,98	A	
266,66		B
278,98		B
294,87		B
368,16		B
390,90		B
391,74		B
413,55		B
418,18		B
435,46		B
549,96		B
579,98		B
708,23		B
733,37		B
1410,01		B
1923,25		B

Reihe A: 18 Elemente
Reihe B: 19 Elemente
U-Wert: 38,00
Für zweiseitigen Test:
Mit p = 0,001 signifikanter Unterschied

Vergleich des Kontrollkollektiv (A) mit dem diab. Kollektiv ohne Insulinzusatz (B)

72,03	A	
92,54	A	
93,26	A	
102,78	A	
117,95	A	
126,91		B
134,65	A	
136,36		B
148,57	A	
154,32	A	
169,49	A	
170,59	A	
184,60	A	
186,01	A	
187,52	A	
195,23	A	
197,59	A	
212,47	A	
213,33		B
216,64		B
237,48	A	
251,98	A	
253,99		B
262,75		B
472,24		B
511,12		B
612,12		B
633,67		B
711,70		B
885,52		B
974,12		B
1198,90		B
1257,59		B
1500,00		B
1898,25		B

Reihe A: 18 Elemente
Reihe B: 17 Elemente
U-Wert: 29,00
Für zweiseitigen Test:
Mit p = 0,001 signifikanter Unterschied

Ergebnisse des WILCOXON Rang-Test

(Vergleiche der einzelnen Kollektive zur min 15)

III. Glycerin

Vergleich des diabetischen Kollektiv mit Insulinzusatz (A) (100 mU/ml) mit dem diabet. Kollektiv ohne Insulinzusatz (B)

88,63	A	
126,91		B
136,36		B
144,29	A	
183,54	A	
213,33		B
216,64		B
240,84	A	
253,99		B
262,75		B
266,66	A	
278,58	A	
294,87	A	
368,16	A	
390,90	A	
391,74	A	
413,55	A	
418,18	A	
435,46	A	
472,24		B
511,12		B
549,96	A	
579,98	A	
612,12		B
633,67		B
708,23	A	
711,70		B
733,37	A	
885,52		B
974,12		B
1198,90		B
1257,59		B
1410,01	A	
1500,00		B
1898,25		B
1923,25	A	

Reihe A: 19 Elemente
Reihe B: 17 Elemente
U-Wert: 131,00
Für zweiseitigen Test:
Keine Signifikanz mit p kleiner gleich 0,2

IV. NFS

Vergleich des Kontrollkollektiv (A) mit dem diabetischen Kollektiv mit Insulinzusatz (B) (100 mU/ml)

91,58	A	
96,91		B
98,27		B
104,86	A	
110,61	A	
113,25	A	
113,43		B
113,95	A	
114,05	A	
118,25		B
118,41	A	
119,81	A	
122,33		B
122,80		B
126,94		B
129,79	A	
132,38	A	
132,99		B
134,84		B
137,62	A	
138,46	A	
144,21		B
149,27		B
150,00	A	
151,19	A	
155,62		B
155,65	A	
156,52		B
173,21		B
177,45		B
179,18	A	
189,79		B
198,28		B
200,02		B
233,61	A	
278,12		B

Reihe A: 17 Elemente
Reihe B: 19 Elemente
U-Wert: 119,00
Für zweiseitigen Test:
Mit p = 0,2 signifikanter Unterschied

Ergebnisse des WILCOXON Rang-Test

(Vergleiche der einzelnen Kollektive zur min 15)

IV. NFS

Vergleich des Kontrollkollektiv (A) mit dem diabetischen Kollektiv ohne Insulinzusatz (B)

91,58	A	
104,86	A	
110,61	A	
113,25	A	
113,95	A	
114,05	A	
118,41	A	
119,81	A	
124,20		B
126,04		B
129,79	A	
132,38	A	
133,62		B
137,62	A	
138,46	A	
148,62		B
150,00	A	
151,19	A	
155,65	A	
166,60		B
171,33		B
179,18	A	
192,68		B
194,48		B
198,59		B
198,97		B
205,78		B
214,66		B
217,64		B
231,25		B
233,61	A	
239,16		B
299,99		B
377,14		B

Reihe A: 17 Elemente
Reihe B: 17 Elemente
U-Wert: 42,00
Für zweiseitigen Test:
Mit p = 0,001 signifikanter Unterschied

Vergleich des diabetischen Kollektiv mit Insulinzusatz (A) (100 mU/ml) mit dem diabet. Kollektiv ohne Insulinzusatz (B)

96,91	A	
98,27	A	
113,43	A	
118,25	A	
122,33	A	
122,80	A	
124,20		B
126,94	A	
132,99	A	
133,62		B
134,84	A	
144,21	A	
148,62		B
149,27	A	
155,62	A	
156,52	A	
166,60		B
171,33		B
173,21	A	
177,45	A	
189,79	A	
192,68		B
194,48		B
198,28	A	
198,59		B
198,97		B
200,02	A	
205,78		B
214,66		B
217,64		B
231,25		B
239,16		B
278,12	A	
299,99		B
377,14		B

Reihe A: 19 Elemente
Reihe B: 17 Elemente
U-Wert: 73,00
Für zweiseitigen Test:
Mit p = 0,01 signifikanter Unterschied

3.5.2 Berechnung der linearen Regression (Zeitraum von min 15 - min 45) für Glucose, Lactat, Glycerin und NFS bei allen drei Kollektiven

Berechnung der linearen Regression
(Zeitraum von min 15 - min 45)

III. Glycerin

		Kontrollkollektiv	Diab.Kollektiv m. Insulinzusatz (100 mU/ml)	Diab.Koll.ohne Insulinzusatz
Regression von Y nach X				
Mittelwert der Y-Werte	: YM =	187,88511	668,83975	1315,60270
Streuung der Y-Werte	: SY =	82,21834	649,84171	1534,66130
Regressionskoeffizient	: DYX =	1,52649	12,31689	46,31446
Streuung des Regr.Koeff.	: SBYX =	0,99105	6,71677	16,44306
Achsenabschnitt (X = 0)	: AYX =	142,52256	299,33308	- 73,83118
Streuung des Achs.Abschn.	: SAYX =	29,26158	217,64812	532,81607
Standardschätzfehler	: SY.X =	80,82569	637,20847	1438,18050
Regression von X nach Y				
Mittelwert der X-Werte	: XM =	29,71698	30,00000	30,00000
Streuung der X-Werte	: SX =	12,30287	12,35080	12,36932
Regressionskoeffizient	: BXY =	0,03418	0,00455	0,00301
Streuung des Regr.Koeff.	: SBXY =	0,02040	0,00243	0,00107
Achsenabschnitt (Y = 0)	: AXY =	23,29512	27,02424	26,04171
Streuung des Achs.Abschn.	: SAXY =	4,17730	2,25341	2,14699
Standardschätzfehler	: SX.Y =	12,09448	12,11070	11,59168
Wertepaare	: N =	53	60	51
Korrelationskoeffizient	: R =	0,22842	0,23409	0,37329
Signifikanz	: p ≤	0,1	0,1	0,01

Berechnung der linearen Regression

(Zeitraum von min 15 - min 45)

I. Glucose

		Kontrollkollektiv	Diab. Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)	Diab. Kollektiv ohne Insulinzus.
Regression von Y nach X				
Mittelwert der Y-Werte	: YM =	78,63391	92,68933	102,79575
Streuung der Y-Werte	: SY =	11,35179	13,39057	8,52823
Regressionskoeffizient	: BYX =	0,75624	- 0,65711	- 0,19111
Streuung des Regr.Koeff.	: SBYX =	0,07012	0,11391	0,09192
Achsenabschnitt (X = 0)	: AYX =	101,12880	112,07947	108,52911
Streuung des Achs.Abschn.	: SAYX =	2,25404	3,63448	2,97860
Standardschätzfehler	: SY.X =	6,56659	10,79757	8,27295
Regression von X nach Y				
Mittelwert der X-Werte	: XM =	29,74576	29,50820	30,00000
Streuung der X-Werte	: SX =	12,29745	12,23741	12,36245
Regressionskoeffizient	: BXY =	- 0,88748	- 0,54881	- 0,41058
Streuung des Regr.Koeff.	: SBXY =	0,08228	0,09514	0,19315
Achsenabschnitt (Y = 0)	: AXY =	99,53209	80,37668	71,28051
Streuung des Achs.Abschn.	: SAXY =	6,53621	8,90808	19,92218
Standardschätzfehler	: SX.Y =	7,11362	9,85771	11,99227
Wertepaare	: N =	59	61	54
Korrelationskoeffizient	: R =	- 0,81924	- 0,60052	- 0,27703
Signifikanz	: p ≤	0,001	0,001	0,05

Berechnung der linearen Regression

(Zeitraum von min 15 - min 45)

II. Lactat

		Kontrollkollektiv	Diab. Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)	Diab. Kollektiv ohne Insulinzus.
Regression von Y nach X				
Mittelwert der Y-Werte	YM =	166,62849	172,40493	177,87603
Streuung der Y-Werte	SY =	36,49926	41,18195	54,82034
Regressionskoeffizient	DYX =	1,96208	2,18284	2,22407
Streuung des Regr.Koeff.	SBYX =	0,29497	0,33345	0,54067
Achsenabschnitt (X = 0)	AYX =	108,26487	107,99319	111,78337
Streuung des Achs.Abschn.	SAYX =	9,48265	10,63924	17,36557
Standardschätzfehler	SY.X =	27,62543	31,60784	47,96679
Regression von X nach Y				
Mittelwert der X-Werte	XM =	29,74576	29,50820	29,71698
Streuung der X-Werte	SX =	12,29745	12,23741	12,30287
Regressionskoeffizient	BXY =	0,22273	0,19275	0,11202
Streuung des Regr.Koeff.	SBXY =	0,03348	0,02944	0,02723
Achsenabschnitt (Y = 0)	AXY = -	7,36744	- 3,72231	9,79212
Streuung des Achs.Abschn.	SAXY =	5,70952	5,21677	5,06439
Standardschätzfehler	SX.Y =	9,30765	9,39242	10,76479
Wertepaare	N =	59	61	53
Korrelationskoeffizient	R =	0,66107	0,64864	0,49913
Signifikanz	p ≤	0,001	0,001	0,001

Berechnung der linearen Regression

(Zeitraum von min 15 - min 45)

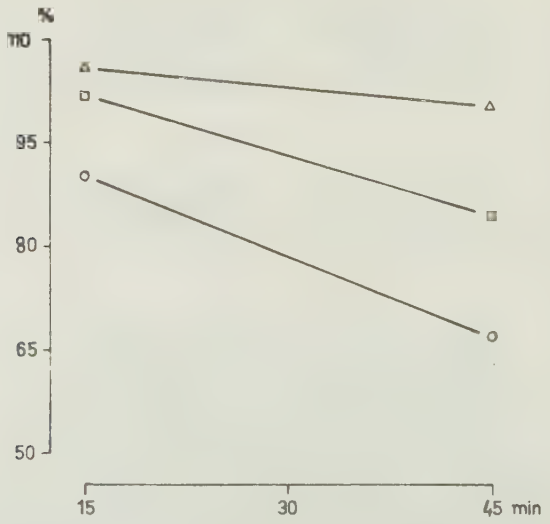
IV. NFS

			Kontrollkollektiv	Diab.Kollektiv m. Insulinzusatz (100 mU/ml)	Diab. Kollektiv ohne Insulinzusatz
Regression von Y nach X					
Mittelwert der Y-Werte	:	YM =	126,55960	170,56729	293,02039
Streuung der Y-Werte	:	SY =	34,65525	50,57932	155,28831
Regressionskoeffizient	:	DYX = -	0,52559	0,95983	5,66298
Streuung des Regr.Koeff.	:	SBYX =	0,39314	0,52974	1,60065
Achsenabschnitt (X = 0)	:	AYX =	142,32729	142,01632	123,13098
Streuung des Achs.Abschn.	:	SAYX =	12,73915	17,02983	51,86690
Standardschätzfehler	:	SY.X =	34,38558	49,61232	139,99945
Regression von X nach Y					
Mittelwert der X-Werte	:	XM =	30,00000	29,74576	30,00000
Streuung der X-Werte	:	SX =	12,36932	12,29745	12,36932
Regressionskoeffizient	:	BXY = -	0,06696	0,05674	0,03593
Streuung des Regr.Koeff.	:	SBXY =	0,05008	0,03131	0,01016
Achsenabschnitt (Y = 0)	:	AXY =	38,47513	20,06798	19,47174
Streuung des Achs.Abschn.	:	SAXY =	6,56746	5,56729	3,36064
Standardschätzfehler	:	SX.Y =	12,27307	12,06234	11,15150
Wertepaare	:	N =	51	59	51
Korrelationskoeffizient	:	R = -	0,18760	0,23337	0,45108
Signifikanz	:	p =	0,1 (k.S.)	0,1	0,001

3.5.3 Vergleich der Regressionsgeraden mit graphischer Darstellung aller drei Kollektive

I. Glucose	Anzahl der Wertepaare	Regressions-koeffizient	Standard-schätzfehler	Streuung der X-Werte
Kontroll-kollektiv	59	0,75624	6,56659	12,29745
Diab. Kollektiv m.Insulinzusatz (100 mU/ml)	61	0,65711	10,79757	12,23741
	Prüfgröße T:	0,7361 F.G.: 116		p ≤ 0,5
Kontroll-kollektiv	59	0,75624	6,56659	12,29745
Diab. Kollektiv ohne Insulinzus.	54	0,19111	8,27295	12,36245
	Prüfgröße T:	4,9360 F.G.: 109		p ≤ 0,001
Diab. Kollektiv m.Insulinzus. (100 mU/ml)	61	0,65711	10,79757	12,23741
Diab. Kollektiv ohne Insulinzus.	54	0,19111	8,27295	12,36245
	Prüfgröße T:	3,1365 F.G.: 111		p ≤ 0,005

Abb. 10: Glucose: Vergleich der Regressionsgeraden aller Kollektive von min 15 bis min 45 mit graphischer Darstellung

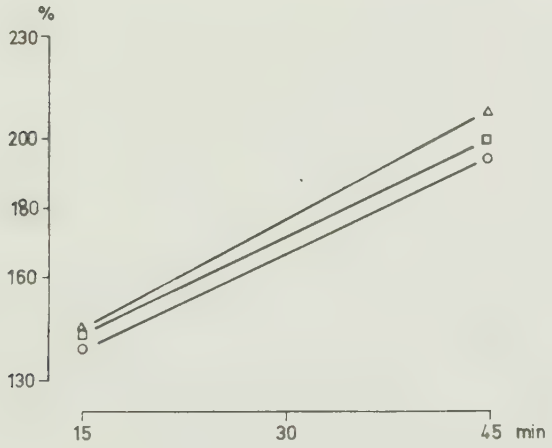


○ Kontrollkollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)
□ Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)
△ Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz

Vergleich der Regressionsgeraden

II. Lactat	Anzahl der Wertepaare	Regressions-koeffizient	Standard-schätzfehler	Streuung der X-Werte
Kontroll-kollektiv	59	1,96208	27,62543	12,29745
Diab. Kollektiv m.Insulinzusatz (100 mU/ml)	61	2,18284	31,60784	12,23741
	Prüfgröße T:	0,4949	F.G.: 116	p = 0,7
Kontroll-kollektiv	59	1,96208	27,62543	12,29745
Diab. Kollektiv ohne Insulinzusatz	53	2,22407	47,96679	12,30287
	Prüfgröße T:	0,4373	F.G.: 108	p = 0,7
Diab. Kollektiv m.Insulinzusatz (100 mU/ml)	61	2,18284	31,60784	12,23741
Diab. Kollektiv ohne Insulinzusatz	53	2,22407	47,96679	12,30287
	Prüfgröße T:	0,0667	F.G.: 110	p = 0,99

Abb. 11: Lactat: Vergleich der Regressionsgeraden aller Kollektive von min 15 bis min 45 mit graphischer Darstellung

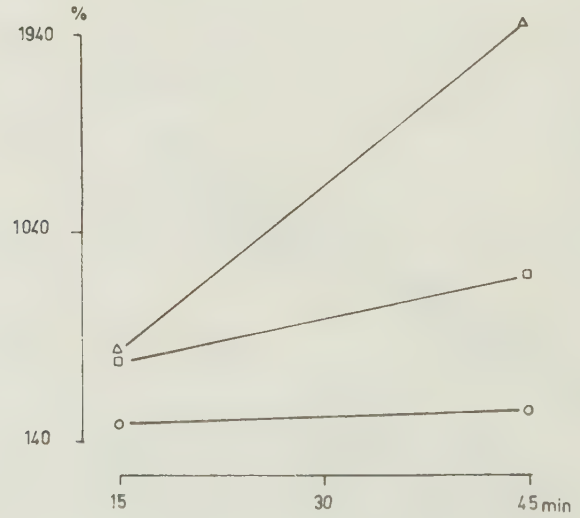


○ Kontrollkollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)
□ Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)
△ Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz

Vergleich der Regressionsgeraden

III. Glycerin	Anzahl der Wertepaare	Regressions-koeffizient	Standard-schätzfehler	Streuung der X-Werte
Kontroll-kollektiv	53	1,52649	80,82569	12,30287
Diab. Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)	60	12,31689	637,20847	12,35080
	Prüfgröße T:	1,4937 F.G.: 109		p = 0,2
Kontroll-kollektiv	53	1,52649	80,82569	12,30287
Diab. Kollektiv ohne Insulinzusatz	51	46,31446	1438,18050	12,36932
	Prüfgröße T:	2,7664 F.G.: 100		p = 0,01
Diab. Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)	60	12,31689	637,20847	12,35080
Diab. Kollektiv ohne Insulinzusatz	51	46,31446	1438,18050	12,36932
	Prüfgröße T:	2,0235 F.G.: 107		p = 0,05

Abb. 12: Glycerin: Vergleich der Regressionsgeraden aller Kollektive von min 15 bis min 45 mit graphischer Darstellung



○ Kontrollkollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)
□ Diabetisches Kollektiv mit Insulinzusatz (100 mU/ml)
△ Diabetisches Kollektiv ohne Insulinzusatz

4 DISKUSSION

4.1 Allgemeine Gesichtspunkte

Für die Aussagekraft unserer Untersuchungen ist es von wesentlicher Bedeutung gewesen, steady-state Bedingungen zu erreichen. Hierzu gibt es einige prinzipielle Forderungen.
Um einen gleichmäßigen Substrataustausch zwischen Blutgefäß und Interstitium zu gewährleisten, sollte sich die Permeabilität der Kapillarwände nicht ändern, die Anzahl der durchbluteten Kapillaren (also die Oberfläche für den Substrataustausch) gleich, und somit die Strecke für die Diffusion von der Blutbahn zur Muskelfaser konstant bleiben. Daß sich Durchblutungsrate, Druck und Widerstand in den Gefäßen, wie auch die Anzahl der perfundierten Kapillaren unter Muskelkontraktionen ändern, haben bereits mehrere Autoren gezeigt (3,7,14,17,21,45). Somit ist klar zu erkennen, daß steady-state Bedingungen am sichersten an der ruhenden Muskulatur zu erzielen sind.
Äußere Parameter hierfür waren gleichbleibender Fluß, konstante Temperatur sowie gleichbleibender Druck und physiologischer pH (27,47) (Abb. 3, 4, 5). Um den oft beschriebenen Effekt der erhöhten Glucoseaufnahme als Folge der Anoxie auszuschließen (2,32), wurde die Flußrate hoch gehalten (15 ml/min) und die Sauerstoffsättigung des Perfusates durch eine kräftige Carbogenbegasung gewährleistet (siehe Tabelle 1, 2). Tiere, die sichtbar Ödeme aufwiesen oder bei denen einer der angegebenen Parameter sich auffällig veränderte, wurden aus den Versuchsreihen eliminiert.

Der Gefahr einer postoperativen Thrombosierung versuchten wir durch Gabe von Heparin (Liquemin^{R}) zu begegnen. Die Heparindosis wurde in einer Größenordnung gehalten, die das lipolytische System noch nicht stimuliert, so daß eine iatrogene Erhöhung des Glycerins und der NFS nicht anzunehmen ist. Mit Alphablockade durch Phentholamin (Regitin^{R}) wurde einer Kontraktion der Gefäßmuskulatur entgegengewirkt. Dennoch sind makroskopisch nicht sichtbare Verschlüsse kleinerer Gefäße durchaus möglich. Um letzte zentralnervöse Reize auszuschließen, wurde das Rückenmark durchtrennt und zusätzlich eine Sympathektomie durchgeführt.

Die Höhe der Glukosekonzentration (9 mM), die in Anlehnung an andere Autoren 5,17,54 gewählt wurde, dürfte in jedem Fall ein ausreichendes Angebot an das perfundierte Gewebe darstellen. Da Autoren, die mit Insulingaben in physiologischer Höhe arbeiteten, zumindest bei diabetischen, ketoazidotischen Tieren nur marginale Effekte beobachten konnten (31), fügten wir von Anfang an (nach Beendigung der Auswaschperiode) Insulin im Überschuß (ca. 100 mU/ml) bei allen Versuchsreihen dem Perfusionsmedium bei. Auch andere Versuchsgruppen haben teilweise mit Insulin in dieser Höhe gearbeitet (3,38).

Auf die hohe Anzahl der untersuchten Tiere wurde Wert gelegt, um auch innerhalb der einzelnen Versuchsreihen eine eindeutige statistisch gesicherte Aussage treffen zu können.

Im übrigen muß bedacht werden, daß aus unseren gewonnenen Daten nicht auf Vorgänge an der einzelnen Muskelfaser - man unterscheidet zwischen A-, B- und C-Fasern mit jeweils unterschiedlichen Funktionen und Enzymmustern (1) - geschlossen werden kann.

Im Grunde ist nur eine Aussage über einen Teilbereich des Stoffwechsels des gesamten Hinterbeingewebes möglich.
N.C. RUDERMAN (47) gibt in einer genauen Untersuchung folgende Werte an: So beträgt der prozentuale Gewichtsanteil an perfundiertem Hinterbeingewebe der Ratte für den Knochen 10 ± 0, für die Haut 12,3 ± 0,8, und für den Muskel einschließlich Fett- und Bindegewebe 77,7 ± 0,8.

4.2 Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

Insulin ist unter Ruhebedingungen bei ausreichender Sauerstoffzufuhr der entscheidende Faktor für die Aufnahme von Glukose in die Zelle.
Dies zeigt sich deutlich, wenn man das Aufnahmeverhalten alloxandiabetischer, ketoazidotischer Ratten mit und ohne Insulinzusatz im Perfusat vergleicht. Die Betrachtung der Regressionsgeraden läßt jedoch auch bei insulinfrei perfundierten diabetischen Ratten eine minimale Glukoseaufnahme erkennen. Dies stimmt durchaus mit den Ergebnissen anderer Forschergruppen überein (2,3,31,34, 39). Folgende Erklärungen sind denkbar: zum einen kann die Washout-Periode mit 60 ml zu kurz gewesen sein, um die restlichen, trotz schweren Diabetes noch vorhandenen, möglicherweise membrangebundenen Insulinmoleküle vollständig zu entfernen. Hierüber könnte eine mit Antiinsulinserum durchzuführende Untersuchung, wie sie von CHAIN, MANSFORD und OPIE an gesunden Rattenherzen durchgeführt wurde, Aufschluß geben. Dort ließ sich die basale Glukoseaufnahme durch Zugabe von Antiinsulinserum im Vergleich zur Kontrollgruppe senken (6). Ein solcher Effekt läßt sich auch bei alloxandiabetischen Tieren nicht ausschließen. Zum anderen besteht die Möglichkeit, daß das nur 24 Stunden alte Erythrozytenkonzentrat an Glukose verarmt ist und somit das Angebot für den Eigenstoffwechsel nutzt, - bereits von Perfusionsbeginn an, jedoch in so geringen Mengen, daß unsere Meßmethoden erst nach fünfundvierzig Minuten einen deutlicheren Effekt erkennen lassen. Des weiteren kann eine lokale, für uns nicht feststellbare Gewebshypoxie zur Glukoseaufnahme führen: MORGAN, CADENAS, REGEN und PARK fanden an perfundierten Herzen alloxandiabetischer Ratten, daß Anoxie trotz Insulinmangels die Glukoseaufnahme steigert (31). Die freie Diffusion von Glukose in die Zelle (32,33) wird heute nicht mehr diskutiert (35). Bei Ausschaltung aller oben genannten Störfaktoren im Versuchsablauf sollte über fünfundvierzig Min. Perfusionsdauer keine Glukoseaufnahme in der Peripherie mehr stattfinden.
Durch Zusatz von Insulin zum Perfusionsmedium läßt sich die Glukoseaufnahme bei gesunden Tieren erheblich steigern. Dies gilt nicht nur für den Herzmuskel (32) und das isoliert perfundierte

Diaphragma (2), sondern auch für die perfundierte Hinterbeinmuskulatur der Ratte (42,47). Daß Insulin auch bei diabetischen ketoazidotischen Tieren die Glukoseutilisation zu steigern vermag, ist in der Literatur beschrieben. Die Angaben hierüber sind jedoch unterschiedlich. So finden einige Autoren bei der Perfusion der Skelettmuskulatur alloxandiabetischer Tiere trotz Insulinzugabe im Perfusat keine signifikant gesteigerte Glukoseaufnahme gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv (3,37); andere geben eine erniedrigte Aufnahmerate bei schwer diabetischen Tieren an (18). Bei Untersuchungen an der Herzmuskulatur ketoazidotischer Ratten ließ sich ebenfalls eine Steigerung der Glukoseaufnahme gegenüber den "insulinfrei" perfundierten Tieren feststellen (31,34,37,39). Bei ihren mit Insulinzusatz durchgeführten Perfusionen fanden RANDLE, NEWSHOLME. GARLAND (39) und andere Untersuchergruppen (31) am Herzmuskel diabetischer Ratten bereits für den Zeitraum von Minute 0 bis Minute 15 eine Glukoseaufnahme. Dieser Effekt ließ sich an unserem Modell der perfundierten Hinterbeinmuskulatur bis zur Minute 15 nicht nachweisen, was möglicherweise nur ein Ausdruck des Unterschieds des untersuchten Materials, der Besonderheit der kapillären Situation am Herzen und der verschiedenen Meßmethoden ist. Bis zu diesem Zeitpunkt (min 15) verhalten sich bei unseren Versuchen die Kollektive diabetischer Ratten mit und ohne Insulinzusatz vollkommen gleich. Der Wilcoxon-Rangtest läßt bis zur min 15 keinen Unterschied erkennen. Beide Kollektive unterscheiden sich jedoch mit $p = 0{,}001$ hoch signifikant vom gesunden Kontrollkollektiv.

Nach der ersten Viertelstunde ist beim diabetischen Kollektiv mit Insulinzusatz eine deutliche Glukoseaufnahme zu verzeichnen. Durch einen Vergleich der Regressionsgeraden (über den Zeitraum der folgenden 30 min) läßt sich ein Unterschied bezüglich der Glukoseaufnahme bei diabetischen Tieren mit Insulin und dem Normalkollektiv nicht sichern. Diese beiden Kollektive jedoch unterscheiden sich nun hochsignifikant von dem der diabetischen Ratten ohne Insulin. Daß sich Insulin mit einem spezifischen Rezeptor an der Zellmembran verbindet und über den Adenylcyclase-cAMP-Weg die Permeabilität der Zellwand für L-Glucose erhöht, ist schon seit längerer Zeit postuliert worden (23,24). Für die Fettzelle gilt heute der Nachweis als erbracht (8,16,49), für die Muskelzelle steht der

endgültige Beweis noch aus, ist aber durch eine Anzahl von Untersuchungen sehr wahrscheinlich gemacht worden (9,11,19,40,43,52, 55). Daß es sich auch hierbei um einen spezifischen Rezeptor handelt, ist bereits von OLEFSKY et al. am Skelettmuskel demonstriert worden (36). Durch iatrogen mittels Alloxan erzeugten Diabetes mellitus lassen sich die Muskelrezeptoren offensichtlich nicht schädigen. Die auch am anderen Modell (31) gefundene volle Restitutio spricht überhaupt gegen eine etwaige Schädigung der Rezeptoren.
Bei unserem Modell der perfundierten Hinterbeinmuskulatur diabetischer Ratten war eine Glukoseaufnahme frühestens ab der min 15 nachweisbar. Diese Latenzzeit bedarf des Versuchs einer Erklärung. Geht man von einer absoluten Insulinverarmung aus, so ist es durchaus möglich, daß die Sättigung der Rezeptoren mit Insulin einige Zeit in Anspruch nimmt, so daß der bereits von Beginn der Perfusion auftretende Insulineffekt der Glukoseaufnahme erst nach der min 15 meßbar wird. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit bietet das "Quantal Response Modell" von D. RODBARD (44). Bei dieser Theorie muß erst eine gewisse Anzahl von Rezeptoren besetzt sein, d.h. es muß ein Schwellenwert erreicht werden, bevor die adäquate Reaktion nach dem "Alles oder Nichts" Gesetz erfolgt. Diese Reaktion ist um so schneller auslösbar, je höher die Zahl der Zellen, die Anzahl der Rezeptoren auf der Zelle und je stärker die Konzentration des jeweiligen Hormons ist. Gut paßt dazu auch die Untersuchung von KONO und BARHAM, die zeigen konnten, daß Insulin sehr wohl an Zellmembranen der Fettzelle gefunden werden kann, ohne daß sofort die physiologische Antwort erfolgt (28).

Mit und ohne Insulinzusatz unterscheidet sich die Lactatproduktion der diabetischen Kollektive gegenüber der gesunden Kontrolle bis zur min 15 nicht (WILCOXON-Rangfolgetest). Auch während der folgenden 30 min läßt sich bezüglich der Lactatproduktion kein signifikanter Unterschied feststellen.
In einer früheren, am gleichen Modell durchgeführten Untersuchung an der ruhenden Hinterbeinmuskulatur gesunder Ratten konnte kein Einfluß des Insulin auf die Lactatproduktion über 45 min festgestellt werden (17). Die Milchsäureproduktion der diabetischen Tiere kann man durch den intrazellulären Abbau der Glycogenspeicher erklären. Der lineare Lactatoutput aller drei Kollektive

bis zur min 45 spricht für die geforderte Integrität der perfundierten Hinterbeinmuskulatur.

Zwar stellt unter Normalbedingungen für die ruhende Skelettmuskulatur der Glukosestoffwechsel die wesentliche Energiequelle dar (5), doch kommt auch unter diesen Bedingungen dem Fettstoffwechsel eine gewisse Bedeutung zu (22,42).
Der diabetische Muskel, durch absolute Insulinverarmung von der Glukoseverwertung ausgeschlossen, versucht sein Energiedefizit hauptsächlich aus dem Fettabbau zu decken. Im Fettgewebe liegen die NFS zusammen mit Glycerin in Form von Triglyceriden vor. Da die Muskulatur davon nur die freien Fettsäuren zur Energiegewinnung verstoffwechseln kann, müssen zuvor die Triglyceride in NFS und Glycerin gespalten werden. Sowohl die Zellen des Fettgewebes als auch die der Muskulatur sind durch das Fehlen des Enzyms Glycerokinase nicht in der Lage, Glycerin weiter zu verarbeiten (22,54). Somit stellt Glycerin als "Endprodukt" einen guten Parameter für das Ausmaß der Lipolyse dar, zumal die Aussagekraft der Werte der freien Fettsäuren durch ihre Möglichkeit zur Reveresterung stark eingeschränkt ist. Da wir zudem bei den Messungen der NFS Werte mit großen Streuungen und unterschiedlichsten Ausgangskonzentrationen vorfanden - wohl bedingt durch unterschiedlich an Albumin gebundene wie auch am Plasmasaum der Erythrozyten haftende NFS - haben wir sie für die Beurteilung des Fettstoffwechseln nicht herangezogen.
Im Perfusat des insulinfrei perfundierten diabetischen Kollektivs findet sich für das Glycerin ein hochsignifikanter Mehrausstoß ($p < 0,001$) gegenüber dem Kontrollkollektiv. Dieser bleibt mit $p < 0,01$ bis zum Versuchsende bestehen. Auch das diabetische Kollektiv mit Insulinzusatz im Medium zeigt in der ersten Viertelstunde trotz Insulin denselben hochsignifikanten ($p < 0,001$) Mehrausstoß an Glycerin gegenüber dem gesunden Kollektiv.
Im Gegensatz zum diabetischen, insulinfrei perfundierten Kollektiv zeigen nun diese Tiere für die nächste halbe Stunde keinen signifikant gesteigerten output gegenüber der Kontrolle mehr. Dieses können zwei sich möglicherweise überlagernde Stoffwechseleffekte erklären. Zum einen stimmt der Abfall der Glycerinproduktion nach der min 15 gut mit der hier einsetzenden Glukoseaufnahme überein - d.h. der diabetische Muskel kann sich nach Sättigung

der Rezeptoren mit Insulin wieder auf Energiegewinnung aus der Glycolyse umstellen - zum anderen kann zu diesem Zeitpunkt der in der Literatur oft beschriebene antilipolytische Effekt des Insulin zum Tragen kommen (4,12,30).
Am selben Modell konnte unter Ruhebedingungen nach Insulinzusatz zum Perfusat erst nach 15 min eine signifikante Hemmung der Lipolyse der perfundierten Hinterbeinmuskulatur nachgewiesen werden (17). Eine indirekte Bestätigung für das verzögerte Einsetzen des antilipolytischen Effektes des Insulin gibt der Vergleich der beiden diabetischen Kollektive. Zeigen beide bis zur min 15 im Wilcoxon-Rangfolgetest keinen signifikanten Unterschied in der Glycerinabgabe, so produziert das insulinfrei perfundierte Kollektiv nun bis Perfusionsende signifikant mehr Glycerin ($p < 0{,}05$).
In unserem Perfusat befanden sich keine lipolytischen Substanzen. Durch Resektion der sympathischen Ganglien wurde die Lipolyse des Grenzstranges am subcutanen Fettgewebe ausgeschaltet (46). Der in der Literatur beschriebene antilipolytische Effekt von Lactat auf das Fettgewebe (10,15) muß für alle 3 Kollektive, da sich keine signifikanten Unterschiede errechnen ließen, ähnlich gewesen sein.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Unsere Untersuchungen wurden am Modell der geschlossenen Perfusion an der ruhenden Hinterbeinmuskulatur der Ratte durchgeführt. Unter geschlossener Perfusion wird das ständige Rezirkulieren eines definierten Perfusionsgemisches über eine bestimmte Zeit unter gleichbleibenden Bedingungen verstanden. Untersucht und verglichen wurde der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel alloxandiabetischer, ketoacidotischer Ratten, wobei einem der beiden kranken Kollektive Insulin ins Perfusionsmedium gegeben wurde. Diese beiden Kollektive wurden einer gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt, bei der sich ebenfalls Insulin im Perfusat befand.
Von Beginn (min 0) bis zum Ende der Perfusion (min 45) wurde nach einer Auswaschperiode in jeweils 15-minütigem Abstand dem Perfusionsgemisch Proben für die Bestimmung von Glucose, Lactat, Glycerin und NFS entnommen. Als Kontrollparameter für gleichbleibende äußere Versuchsbedingungen wurde Perfusionsdruck, Temperatur, pH, Flußrate, sowie Sauerstoffsättigung gemessen und verglichen. Das Problem nicht sichtbarer und nicht meßbarer Veränderungen an der Muskulatur wurde kritisch diskutiert.
Für die mathematische Auswertung wurden aus statistischen Gründen zwei Verfahren herangezogen: Von Beginn der Perfusion bis zur min 15 des Wilcoxon-Rangfolgetest, von min 15 bis Perfusionsende Berechnung und Vergleich der Regressionsgeraden.

An diesem Modell konnte der positive Einfluß, den Insulin auf das Aufnahmeverhalten des Skelettmuskels bezüglich Glucose aufweist, wie folgt aufgezeigt werden. Nach den ersten 15 Minuten ließen sich keine statistischen Unterschiede beim Vergleich diabetischer Tiere mit und ohne Insulinzusatz in der Glucoseaufnahme sichern. Zu diesem Zeitpunkt nahm aber die gesunde Kontrollgruppe gegenüber den beiden kranken Kollektiven hochsignifikant mehr Glucose auf. Erst ab min 15 nimmt der mit Insulinzusatz perfundierte diabetische Muskel statistisch nachweisbar mehr Glucose als der insulinfrei perfundierte auf; nun weist er kein statistisch unterschiedliches Verhalten zum gesunden Kontrollkollektiv auf. Beide mit Insulinzusatz perfundierten Kollektive zeigen jedoch bis

Perfusionsende eine hochsignifikante Glucosemehraufnahme gegenüber dem insulinfrei perfundierten diabetischen Kollektiv. Erklärungsmöglichkeiten für den verzögerten Wirkungseintritt des Insulin wurden angeboten und eingehend erörtert.
Zu keinem Zeitpunkt der 45-minütigen Perfusion ließ sich bei den drei Kollektiven ein statistischer Unterschied in der Lactatproduktion feststellen. Dies wurde als Hinweis für die Integrität der perfundierten Hinterbeinmuskulatur gewertet.
Als Parameter für das unterschiedliche Ausmaß der Lipolyse wurde das Glycerin herangezogen. Beide diabetische Kollektive setzten in den ersten 15 Minuten hochsignifikant mehr Glycerin als das Kontrollkollektiv frei. Für das insulinfrei perfundierte diabetische Kollektiv bleibt die Produktion an Glycerin bis Versuchsende signifikant erhöht. Das mit Insulinzusatz perfundierte diabetische Kollektiv läßt gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv keinen Unterschied in der Glycerinproduktion erkennen.
Die problematische Beurteilung des Fettstoffwechsels bei Insulinzusatz im Perfusionsmedium wurde besprochen. Die freien Fettsäuren wurden zwar gemessen, nicht jedoch für die statistische Auswertung verwendet.
Ergebnisse anderer Untersuchergruppen wurden zum Vergleich herangezogen und diskutiert.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. BASS, A., D. BODIZKA, S. EYER, S. HOFER, S. PETTE

Metabolic differentation of distinct muscle types at the level of enzymatic organisation
Europ.J.Bioch. 10, 198-206 (1969)

2. BELOFF-CHAIN, A., E.B. CHAIN and K.A. ROOKLEDGE

The Influence of Insulin and of Contraction on Glucose Metabolism in the Perfused Diaphragm Muscle from Normal and Streptotocin - Treated Rats.
Biochem.J. 125, 97-103 (1971)

3. BERGER, M., S. HAAG and N.S. RUDERMAN

Glucose Metabolism in Perfused Skeletal Muscle
Biochem.J. 146, 231-238 (1975)

4. BIERMAN, E.L., V.P. DOLE, T.N. ROBERTS

An abnormality of nonesterified fatty acids metabolism in diabetes mellitis
Diabetes 6: 475-479 (1957)

5. BÜHRING, H., H. HOCKEMEYER

Modelluntersuchungen zum Energiestoffwechsel des Muskels. Die Oxydation von Fettsäure und Glukose sowie den Skelettmuskel in vitro.
BiochemZeitschrift 346, 50-59 (1966)

6. CHAIN, E.B., K.R.L. MANSFORD, L.H. OPIE

Effects of Insulin on the Pattern of Glucose metabolism in the perfused working ans Langendorff heart of Normal and Insulin - Deficient rats
Biochem.J. 115, 537 (1969)

7. CRONE, C., N. LASSEN

Capillary permeability
Munksgaard, Copenhagen, 351 (1970)

8. CUATRECASA, P.

The Insulin Receptor
Diabetes 21, Suppl. 2 (1972)

9. DIETERLE, P., B. BIRKNER, K.A. GMEINER, P. WAGNER, F. ERHARDT, J. HENNER, C. DIETERLE

Release of Peripherally Stored Insulin During Acute Muscular Work in Man
Horm.Metab.Res. 5, 316-322 (1973)

10. DIETERLE, P., C. DIETERLE, P. BOTTERMANN, K. SCHWARZ

In vitro Untersuchungen zur antilipolytischen Wirkung von Milchsäure
Diabetologia 5, 238 (1969)

11. DIETERLE, P., K.H. GMEINER, J. HENNER, C. DIETERLE, K. SCHWARZ

Evidence for Peripheral Release of Insulin During Muscular Work in Man
Horm.Metab.Res. 4, 54 (1972)

12. DOLE, V.P.

A relation between nonesterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose
J.Clin.Invest. 35, 150-154 (1956)

13. DUNCOMBE, W.G.

The colorimetric determination of nonesterified fatty acids in plasma
Clin.Chem.Acta 9, 122 (1964)

14. ERIKSSON, E., R. MYRHAGE

Microvascular dimension and blood flow in skeletal muscle
Acta physiol.scand. 86, 211 (1972)

15. FREDHOLM, B.B.

Fat metabolisation and blood lactate concentration in muscle metabolism during axercise
Plenum Press, N.Y. - London (1971)

16. FREYCHET, P.

Interaction of Polypeptide Hormones with Cell Membrane Specific Receptors:
Studies with Insulin and Glucagon
Diabetologia 12, 83-100 (1976)

17. GÄRTNER, R.

Das Verhalten von Schilddrüsenhormonen und Corticosteron im Modell des perfundierten Hinterbeines der Ratte:
Versuche unter kontrollierten Stoffwechselbedingungen bei Ruhe bzw. bei kurzfristiger submaximaler Arbeit.

Inaugural-Dissertation, München (1976)

18. GOODMAN, M.N., M. BERGER, N.B. RUDERMAN

Glucose Metabolism in Rat Skeletal Muscle at Rest
Diabetes 23, 881-888 (1974)

19. HECHTER, O., G. LESTER

Cell Permeability and Hormone Action
Recent Progress in Hormone Research 16, 139 (1960) N.Y.

20. HOHORST, H.J.

L - Lactate Bestimmung mit Lactatdehydrogenase und DPN
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 266 (1962)

21. HUDLICKA, O.

Muscle blood flow: its relation to muscle metabolism and function
Swets Zeitlinger BV Amsterdam (1973)

22. KAPPELER, H.

Zur Pharmakologie der Lipolysehemmung
Diabetologia 2, 1966

23. KARLSON, P.

Biochem. Wirkungsweise der Hormone
Dtsch.Med.Wochenschr. 86 (1961)

24. KARLSON, P., O.E. SEKERIS

Biochemical Mechanism of Hormone Action
Acta Endocrin. 53, 505-518 (1966)

25. KJELLMER, J.

The effect of exercise on the vascular bed of skeletal muscle
Acta Physiol.Scand. 62, 18-30 (1964)

26. KREUTZ, F.H.

Enzimatische Glycerinbestimmung
Klin. Wschr. 7, 362 (1962)

27. KOIVISTO, V.A., H.K. AKERBLOM, M.K. KIVILUOTO

Hormonal and metabolic effects of exercise in severely streptptocin diabetic rat
Diabetologia 10, 329-335 (1974)

28. KONO, T., F.W. BARHAM

The relationship between the insulin binding capacity of fat cells and the cellular response to insulin
The Journal of Biol. Chemistry, Vol. 246, Nr. 20, 6210-6216 (1971)

29. LOEWENECK, H., G. APPEL, U. MAASS

Laborwerte der Wistar-Ratte, München (1972)

30. MAHLER, R., W.S. STAFFORD, M.E. TARRADUT, J. ASHMORE

The effect of Insulin on Lipolysis
The Journal of The Am.Diab.Assoc., Vol. 13 Nr. 3, 297-302 (1964)

31. MORGAN, H.E., E. CADENAS, D.M. REGEN, C.R. PARK

Regulation of glucose uptake in muscle
II. Rate-limiting steps and effects of insulin and anoxia in heart muscle from diabetic rats
The Journal of Biological Chemistry, Vol. 236, Nr. 2 262-268 (1961)

32. MORGAN, H.E., M.J. HENDERSON, D.M. REGEN, C.R. PARK

Regulation of glucose uptake in muscle
I. The effects of insulin and anoxia of glucotransport and phosphorylation in the isolated perfused heart of normal rats
The Journal of Biological Chemistry Vol. 236, Nr. 2 253 (1961)

33. MORGAN, H.E., J.R. NEELY, R.E. WOOD, C. LIEBECQ, H. LIEBEMEISTER and C.R. PARK

Factors affecting glucose transport in heart muscle and erythrocytes
Federation proceeding 24 I, 1040 (1965)

34. MORGAN, H.E., D.M. REGEN, M.J. HENDERSON, T.P. SAWYER, C.R. PARK

VI Effect of Hypophysectomy, Adrenalectomy, Growth Hormone, Hydrocortisone and Insulin on Glucose Transport and Phosphorylation in the perfused Rat Heart
The Journal of Biological Chemistry Vol. 236, Nr. 8, 2162 (1961)

35. MORGAN, H.E., D.M. REGEN, C.R. PARK

Identification of a Mobile carrier - mediated Sugar Transport System in Muscle
The Journal of Biological Chemistry Vol. 239, Nr. 2, 369-372 (1964)

36. OLEFSKY, J., V. BACON and S. BAUR

Insulin Receptors of Skeletal Muscle: Specific Insulin Binding Sites and Demonstration of Decreased Numbers of Sites in Obese Rats
Metabolism 25, 179-191 (1976)

37. C.R. PARK and L.H. JOHNSON

Effect of Insulin on Transport on Glucose and Galactose into Cells of Rat Muscle and Brain

38. PAUL, R.

Uptake and oxidation of substrates in the intact animal during exercise
In: Muscle metabolism during exercise
Ed. by B. Perno and B. Saltin
Plenum Press, NY - London

39. RANDLE, P.J., E.A. NEWSHOLME and P.B. GARLAND

Regulation of Glucose Uptake by Muscle
8. Effects of Fatty Acids, Ketone Bodies and pyruvate, and of Alloxan Diabetes and Starvation on the Uptake and Metabolic Fate of Glucose in Raz Heart and Diaphragm Muscles
Biochem.Jour. 93, 652 (1964)

40. RASIO, E.N., J. WHICHELOW, W.J.H. BUTTERFIELD and B.H. HICKS

Insulin Fixation and Glucose Uptake by Forearm Tissues in Response to Influsions of Physiological Amounts of Insulin in Non-Diabetic Subjects
Diabetologia 8, 224-249 (1972)

41. REIMER, F., G. LÖFFLER, G. HENNING and O.H. WIELAND

The Influence of Insulin on Glucose and Fatty Acid Metabolism in the Isolated Perfused Rat Hind Quarter
Hoppe-Seyler's Zeitschrift f.Physiol.Chemie
Band 356, 1055-1066 (1975)

42. REIMER, F., G. LÖFFLER, O.H. WIELAND

Untersuchungen zur Fettsäureutilisation des ruhenden Skelettmuskels
Forschungsgruppe Diabetes und Klin.Chem.Institut, Krhs. München-Schwabing, München 1975

43. RENNER, R.

Evidence for an Insulin Receptor in Muscle
Febs Letters, Vol. 32, Nr. 1

44. RODBARD, D.

Theory of Hormone - Receptor Interaction
III. The endocrine Target cell on an quantal Response Unit: A General Control Mechanism
Adv. in Exp.Med. of Biology (Receptor for reproductive hormones), N.Y., Vol. 36 (1973)

45. RODBARD, S.

Capillary Control of blood - flow and fluid Exchange
Circulation Research 28, I (1971)

46. ROSELL, S., K. BALLARD

Adrenergic neuro-humoral control of liopolysis in adipose tissue
In: Muscle metabolism during exercise
Ed. by B. Perno and B. Saltin, Plenum Press N.Y., London (1971)

47. RUDERMAN, N.B., C.R.S. HOUGHTON and R. HEMS

Evaluation of the Isolated Perfused Rat Hindquarter for the Study of Muscle Metabolism
Biochem.J. 124, 639-651 (1971)

48. SACHS, L.

Statistische Auswertungsmethoden
3. Neub. Aufl. S. 230
Springer Verlag Berlin

49. SIESS, E.A., M.C. NESTORESCU, O.H. WIELAND

Localisation of Insulin in Fat Cell Ghosts by Ferritin Labelled Insulin Antibodies
Diabetologia 10, 439-447 (1974)

50. SKINNER, N.S.J., J.C. CORBIC, B. SALTIER, E. VASTAGH

Glucose uptake in contraction isolated in situ dog skeletal muscle
Adv.Exp.Med. and Biol.Bd. 11 (1971)

51. SLEIN, W.M.

D - Glucose Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 117 (1962)

52. SONKSEN, P.H., J.R. McCORMICK, R.H. EGDAHL, J.S. SOELDNER

Distribution and binding of insulin in the dog hind limb
Am.J.of Physiol., Vol. 221 Nr. 6

53. WEINGES, K.F., H. WÖRNER

Über den Einfluß von Insulin und Glucagon auf den Glucosestoffwechsel des epididymialen Fettanhanges der Ratte in vitro
Klin.Wschr. 39, 238 (1961)

54. WIELAND, O.M. SUYTER

Glycerokinase. Isolierung und Eigenschaften des Enzyms
Biochem.Z. 328, 320 (1957)

55. ZAMPA, G.A., D.E. BRACCHETTI, G.D. GEMINIANI, E. BORGATTI, M.T. ODIEREDDI

Studies on Pheripheral Metabolism. Using the Experimental Human Forearm Preparation
Diabetologia 3, 35-46 (1967)

7 TABELLARISCHER LEBENSLAUF

2.10.1952	geb. in Ergoldsbach als 1. Kind des Möbelkaufmanns Hermann Riederer und seiner Frau Olga, geb. Kolbeck
1959-1963	Besuch der Volksschule in Ergoldsbach
1963-1972	Besuch des Johann-Nepomuk-Gymnasiums Rohr, Ndb.
1973	Ersatzdienst, Klinikum r.d. Isar, München
1973	Zulassung zum Studium der Medizin
1975	Physikum; Beginn einer biochemisch-experimentellen Promotionsarbeit bei Prof. Dieterle, Med. Univ.-Klinik München Innenstadt, Städt. Krankenhaus Neu-Perlach
1978	Prakt. Jahr: Innere (Poliklinik der Universität München) Chirurgie (Augsburg) Orthopädie (Orthopädische Klinik der Universität München)
1979	Heirat mit Ingrid Nägele, Erzieherin
Mai 1979	Bestehen der schriftlichen und mündlichen Prüfung des III. Teils des medizinischen Staatsexamens
Juni 1979	Approbation